

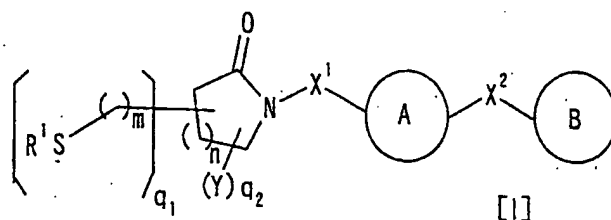


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 C07D 207/26, 207/40, 211/88, 405/12, 403/12, 401/12, 409/12, A61K 31/40, 31/44, 31/445, 31/505, 31/535 // C07M 7:00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/17162</p> <p>(43) 国際公開日 2000年3月30日(30.03.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05103</p> <p>(22) 国際出願日 1999年9月20日(20.09.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/266037 1998年9月21日(21.09.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 山下敏郎(YAMASHITA, Toshiro)(JP/JP) 〒305-0821 茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田春日ハイツ1004号 Ibaraki, (JP) 奈良 洋(NARA, Hiroshi)(JP/JP) 〒305-0014 茨城県つくば市松栄85-14 Ibaraki, (JP) 瀧澤正之(TAKIZAWA, Masayuki)(JP/JP) 〒305-0821 茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田春日ハイツ1003号 Ibaraki, (JP)</p>		<p>吉村浩二(YOSHIMURA, Koji)(JP/JP) 〒305-0821 茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田春日ハイツ101号 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外(ASAHI, Tadao et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特 許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシ ア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: NOVEL THIOL DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND UTILIZATION THEREOF</p> <p>(54)発明の名称 新規チオール誘導体、その製造法および用途</p> <div data-bbox="349 1249 1347 1501"><p style="text-align: right;">(I)</p></div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds represented by general formula (1) or salts thereof which have a matrix metalloprotease inhibitory activity and are useful as drugs, wherein the rings A and B represent each an optionally substituted homocycle or heterocycle, etc.; R's are the same or different and each represents hydrogen, optionally substituted hydrocarbyl, acyl, etc.; X<sup>1</sup> represents a bond, optionally substituted divalent aliphatic hydrocarbyl, etc.; X<sup>2</sup> represents a bond, optionally substituted divalent aliphatic hydrocarbyl, -O-, etc.; Ys are the same or different and each represents hydrogen, optionally substituted hydrocarbyl, oxo, etc.; m is 0 or 1; n is an integer of 1 to 3; q<sub>1</sub> is an integer of 1 to 2n+4; and q<sub>2</sub> is an integer of 0 to 2n+3, provided that q<sub>1</sub>+q<sub>2</sub> is 2n+4.</p>		

## (57)要約

マトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を有し医薬として有用な式



[式中、A環およびB環は置換されていてもよい同素環又は複素環等を、R¹はそれぞれ同一又は異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基等を、X¹は結合手、置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基等を、X²は結合手、置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基、-O-等を、Yはそれぞれ同一又は異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、オキソ基等を、mは0又は1を、nは1乃至3の整数を、q₁は1乃至2n+4の整数を、q₂は0乃至2n+3の整数を、q₁とq₂の和は2n+4をそれぞれ示す。]で表される化合物又はその塩を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE ギルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	NE ニジェール	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NL オランダ	VN ヴェトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NO ノールウェー	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	JP 日本	NZ ニュー・ジージーランド	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	PL ポーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DK デンマーク	KR 韓国		

## 明細書

新規チオール誘導体、その製造法および用途

## 技術分野

- 5       本発明は優れたマトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を有し、変形性関節症および関節リウマチの治療薬および予防薬、ならびに各種癌の転移、浸潤および増殖の抑制薬等として有用な新規チオール誘導体などに関する。

## 背景技術

- 10       マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) は、生理的には組織改築に重要な働きをするエンドペプチダーゼで、そのプロテアーゼ活性は厳密に制御されている。しかし、病的状態ではその制御が崩れ、細胞外マトリックスの過剰な分解を引き起こすことによって、変形性関節症や慢性関節リウマチなどの関節疾患、骨粗鬆症などの骨疾患、歯周病、腫瘍の浸潤や転移、角膜の潰瘍形成など、多くの
- 15       疾患の病因に関わっている。

- MMPは、現在少なくとも15種類が知られており、1次構造と基質特異性の違いからコラゲナーゼ群 (MMP-1、8、13)、ゼラチナーゼ群 (MMP-2、9)、ストロメリシン群 (MMP-3、10)、膜型MMP群 (MT1、2、3、4-MMP)、及びその他の群 (MMP-7、11、12、18) の5群に分けられている。これらの中
- 20       でコラゲナーゼ群に属するMMP-13は、発現場所がほぼ軟骨・骨組織に局限され、関節疾患などではその産生量が増加していることが報告されている。

      さらにMMP-13は、他のコラゲナーゼに比べてコラーゲン分解作用が強いことから、骨・関節疾患に深く関わっていると予想されている。

- MMP阻害薬はこれまで数多く報告されており (Current Pharmaceutical
- 25       Design, 2, 624-661 (1996), Expert Opinion on Therapeutic Patents, 6, 1305-1315 (1996))、チオール誘導体に関しても最近多数報告されている (W097-3783, W097-38007, W097-48685, EP818443, W098-3164, W098-3166,

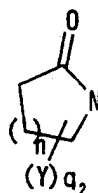
W098-6696, W098-8814, W098-12211, W098-23588, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 8, 1157-1162 (1998), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 8, 1163-1168 (1998))。

また、MMP-13 に対して阻害活性を示す化合物に関しても多数報告されており、ヒドロキサム酸誘導体 (British Journal of Pharmacology, 121, 540-546 (1997), W097-31892, W098-15525, W098-16506, W098-16520)、カルボン酸誘導体 (Journal of Clinical Investigation, 99, 1534-1545 (1997), W098-6711, W098-9934, W098-17643) およびチオール誘導体 (W098-3164, W098-3166) に大別される。

従来のMMP阻害剤などと比べて、作用効果、持続性、安全性などの点でより満足のいく新規化合物の開発が望まれている。

#### 発明の開示

本発明者らは、種々鋭意研究を行った結果、式



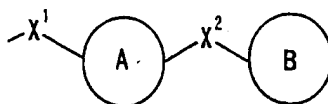
15

(式中、Yはそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、ハロゲン原子、カルボキシル基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、 $SR^5$  ( $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す)、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいイミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示し、nは1ないし3の整数を示し、 $q_2$ は0ないし $2n+3$ の整数を示す。)で表される環上の窒素原子に式

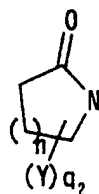
20



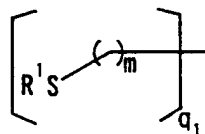
3



- (式中、A環およびB環はそれぞれ同一または異なって置換されていてもよい同素環または複素環を示し、A環(またはB環)の置換基がB環(またはA環)上の置換可能な位置に結合してA環、B環、X<sup>2</sup>と共に縮合環を形成していてもよく、X<sup>1</sup>は結合手、置換されていてもよい2価のC<sub>1-3</sub>脂肪族炭化水素基または-NR<sup>3</sup>- (R<sup>3</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す)を示し、X<sup>2</sup>は結合手、置換されていてもよい2価のC<sub>1-3</sub>脂肪族炭化水素基、-NR<sup>4</sup>- (R<sup>4</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す)、-O-または-S(O)<sub>p</sub>- (pは0、1または2を示す)を示す。)
- 10 で表される基が置換し、
- かつ式



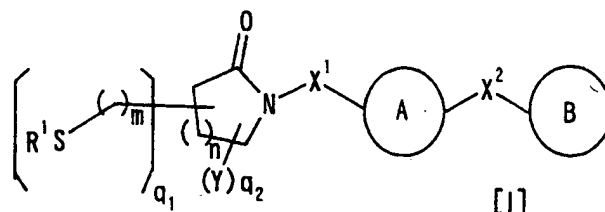
- (式中、各記号は上記と同意義を示す。)
- で表される環上の置換可能な炭素原子上に



15

- (式中、R<sup>1</sup>はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基、置換されていてもよい複素環基またはSR<sup>2</sup> (R<sup>2</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す)を示し、mはそれぞれ同一または異なって0または1を示し、q<sub>1</sub>は1ないし2n+4を示す。) で表される基が置換しているところに化学構造
- 20

上の大きな特徴を持つ、式

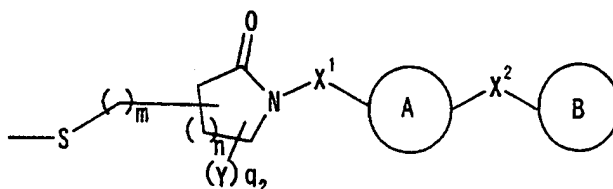


- (式中、A環およびB環はそれぞれ同一または異なって置換されていてもよい同素環または複素環を示し、A環(またはB環)の置換基がB環(またはA環)上の置換可能な位置に結合してA環、B環、X<sup>2</sup>と共に縮合環を形成していてもよく、R<sup>1</sup>はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基、置換されていてもよい複素環基またはSR<sup>2</sup>(R<sup>2</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す)を示し、
- 5 X<sup>1</sup>は結合手、置換されていてもよい2価のC<sub>1-3</sub>脂肪族炭化水素基または-NR<sup>3</sup>- (R<sup>3</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す)を示し、
- X<sup>2</sup>は結合手、置換されていてもよい2価のC<sub>1-3</sub>脂肪族炭化水素基、-NR<sup>4</sup>- (R<sup>4</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す)、
- 15 -O-または-S(O)<sub>p</sub>- (pは0、1または2を示す)を示し、
- Yはそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、ハロゲン原子、カルボキシ基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、SR<sup>5</sup>(R<sup>5</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す)、オキソ基、
- 20 チオキソ基、置換されていてもよいイミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示し、
- mはそれぞれ同一または異なって0または1を示し、nは1ないし3の整数を示し、q<sub>1</sub>は1ないし2n+4を示し、q<sub>2</sub>は0ないし2n+3を示し、q<sub>1</sub>とq<sub>2</sub>の和は2n+4を示す。)で表される化合物またはその塩がその特異な化学構造に基づいて予想外にも優れたMMP阻害作用(特にMMP-13阻害作用)および

優れた持続性、安全性を示し、これらの薬理作用に基づいて変形性関節症、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、癌、歯周病、または角膜潰瘍などの予防、治療剤として用いられることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

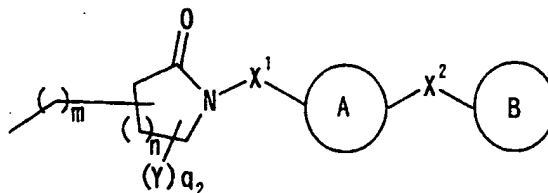
- 5 (1) 上記式 (I) で表される化合物またはその塩（但し、B環が含窒素複素環の場合、 $X^2$ はB環上の窒素原子以外の置換可能な位置に結合する）、
- (2) A環およびB環がそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環である上記
- (1) 記載の化合物、
- (3)  $R^1$ がそれぞれ同一または異なって水素原子、置換されていてもよい低級
- 10 アルキル基、 $-(C=O)-R^6$  ( $R^6$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示す) または  $SR^2$  ( $R^2$ は請求項1記載と同意義を示す) である上記 (1) 記載の化合物、
- (4)  $R^1$ がそれぞれ同一または異なって式



15

(式中、各記号は上記 (1) 記載と同意義を示す)

または式



(式中、各記号は上記 (1) 記載と同意義を示す)

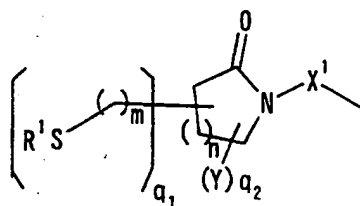
- 20 である上記 (1) 記載の化合物、

(5)  $X^1$ が置換されていてもよいメチレン基である上記 (1) 記載の化合物、

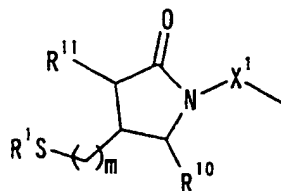
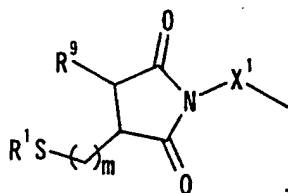
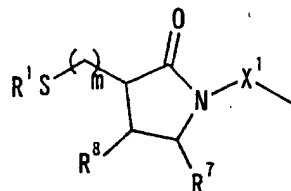
6

(6)  $X^2$ が $-O-$ である上記(1)記載の化合物、

(7) 式[I]中の式



で表される基が、



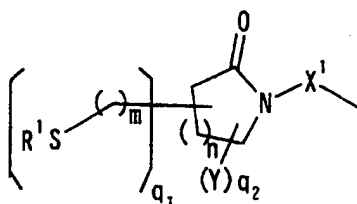
または

5

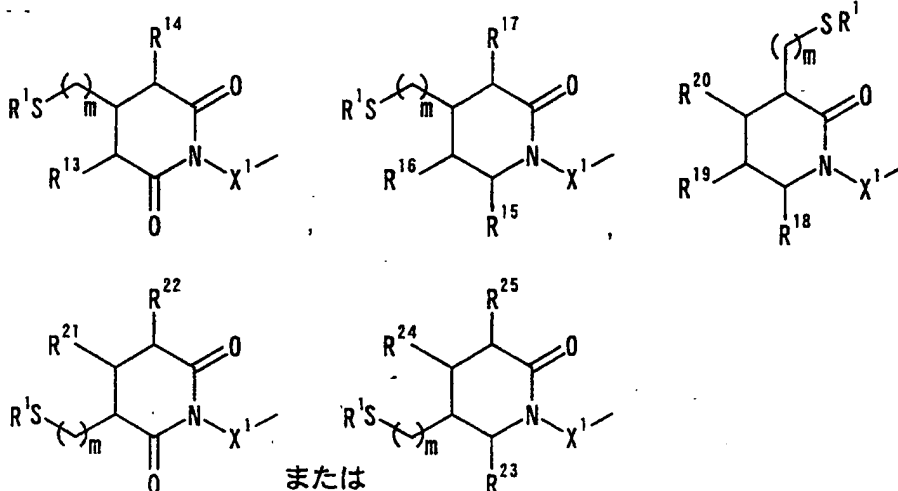
( $R^7$ ないし $R^{11}$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基または $SR^{12}$ ( $R^{12}$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す)を示し、その他の各記号は上記(1)記載と同意義を示す)で表される基である上記(1)記載の化合物、

(9) 式[I]中の式

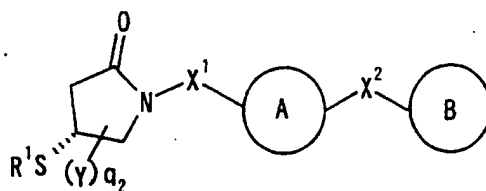
10



で表わされる基が、

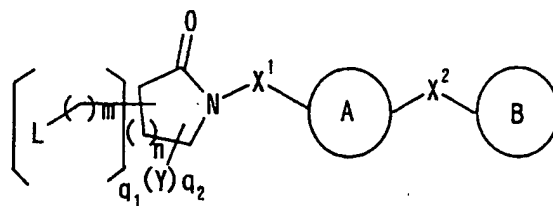


- (R<sup>13</sup>ないしR<sup>25</sup>はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基またはSR<sup>12</sup> (R<sup>12</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す)を示し、その他の各記号は請求項1記載と同意義を示す)である上記(1)記載の化合物、
- (9) mが0である上記(1)記載の化合物、
- (10) 式

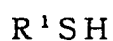


- 10 (式中、各記号は上記(1)記載と同意義を示す)で表される上記(1)記載の化合物、
- (11) 式

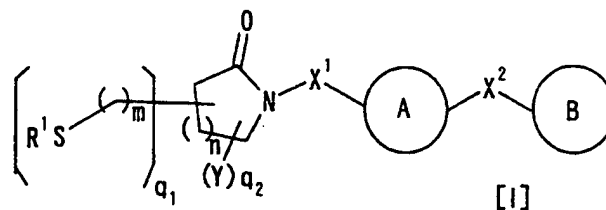
8



(式中、Lは脱離基を示し、その他の各記号は上記(1)記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩と式

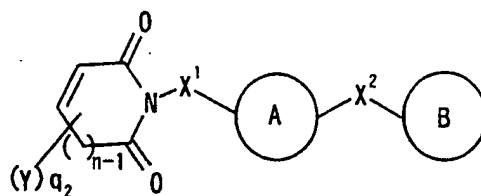


- 5 (式中、R<sup>1</sup>は上記(1)記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式

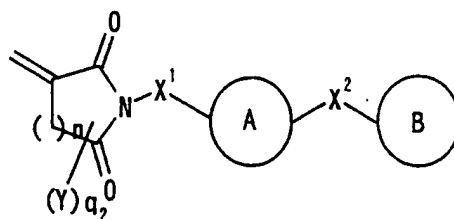


(式中、各記号は上記(1)記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩の製造法、

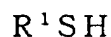
- 10 (12)式



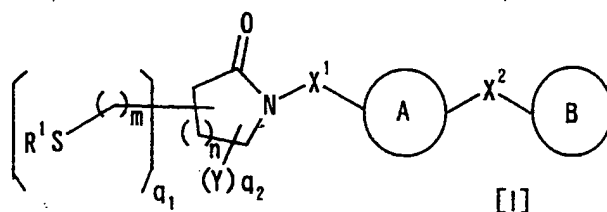
(式中、各記号は上記(1)記載と同意義を示す。)で表される化合物もしくはその塩、または式



(式中、各記号は上記(1)記載と同意義を示す。)で表される化合物もしくはその塩と式



- (式中、 $R^1$ は上記(1)記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式



(式中、各記号は上記(1)記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩の製造法、

- (13) 上記式(I)で表される化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物、
- 10 (14) 上記(13)記載の化合物またはその塩を含有してなるマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、および
- (15) 上記(13)記載の化合物またはその塩を含有してなる変形性関節症、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、癌、歯周病、または角膜潰瘍の予防・治療剤などに関する。
- 15 さらに化合物(I)またはその塩が構造中に不斉炭素を含有する場合、光学活性体およびラセミ体の何れも本発明の範囲に含まれ、化合物(I)またはその塩は水和物、無水和物のいずれでもよい。

以下に本発明を詳細に説明する。

#### 「A環およびB環」について

- 20 A環およびB環は、それぞれ同一または異なって、同一または異なった置換基を有していてもよい同素環または複素環を示す。また、A環(またはB環)の置換基がB環(またはA環)上の置換可能な位置に結合してA環、B環、後述の $X^2$ と共に縮合環を形成していてもよい。

「同素環または複素環」には、例えば、(i)炭素原子以外に窒素原子、硫黄

原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を、好ましくは1個ないし3個含む芳香族複素環または非芳香族複素環、または(ii)炭素原子からなる環状炭化水素(同素環)などが含まれる。

「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5または6員の芳香族複素環(例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など)などがあげられる。

10 好ましい芳香族複素環には、例えば、ピリジン、ピラジンおよびチオフェン環などの他、例えば、ピロール、チアゾール環なども含まれる。

特に(i)炭素原子以外に窒素原子を1個または2個含む6員の含窒素複素環(例えば、ピリジン、ピラジン環など)または(ii)炭素原子以外に硫黄原子を1個含む5員の芳香族複素環(例えば、チオフェン環など)などが好ましい。

前記「非芳香族複素環」には、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の非芳香族複素環、好ましくは5または6員の非芳香族複素環などが含まれる。

20 「非芳香族複素環」の具体例としては、例えば、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、25 ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、テトラヒ



ドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール環などがあげられる。

- 前記「環状炭化水素（同素環）」には、例えば、3ないし10員（好ましくは、5ないし9員）の環状炭化水素、より好ましくは5または6員の環状炭化水素などが含まれる。例えば、ベンゼン、 $C_{3-10}$ シクロアルケン（例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど）、 $C_{3-10}$ シクロアルカン（例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなど）があげられる。シクロアルケンとしては、 $C_{5-6}$ シクロアルケン（例えば、シクロペンテン、シクロヘキセンなど）が好ましく、シクロアルカンとしては $C_{5-6}$ シクロアルカン（例えば、シクロヘキサン、シクロペンタンなど）などが好ましい。A環およびB環としては、それぞれ、例えば、ベンゼン、シクロヘキセン環などの6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環などが好ましい。

- A環およびB環で示される「同素環または複素環」が有していてもよい置換基としては、例えば、

- (i) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、
- (ii) 置換されていてもよいアルキル基、
- (iii) ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基（例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、パーフルオロブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基などのフッ素、塩素などのハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基など）、
- (iv) ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基（例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ基などのフッ素、塩素などのハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基（特に $C_{1-4}$ アルキルチオ基）など）、

- (v) アリール基（例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルなどの $C_{6-14}$ アリール基など）、
- (vi) アシルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基などの $C_{1-3}$ アシルオキシ基など）、
- 5 (vii) ヒドロキシ基、
- (viii) ニトロ基、
- (ix) シアノ基、
- (x) アミノ基、
- (xi) モノーまたはジーアルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、
- 10 プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基などのモノーまたはジー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（特に、モノーまたはジー $C_{1-4}$ アルキルアミノ基）など）、
- (xii) 環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基（例えば、
- 15 ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基など）など）、
- (xiii) アシルアミノ基（例えば、ホルミルアミノ基、あるいはアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基などの $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基など）、
- (xiv) 低級アルキル置換カルバモイルアミノ基（エチルカルバモイルアミノ
- 20 基など）
- (xv) アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ基などの $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基など）、
- (xvi) アルコキシーカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシ
- 25 カルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル基などの $C_{1-6}$ アルコキシーカルボニル基など）、
- (xvii) カルボキシル基、

(xviii) アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなどの  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基など)、

(xix) カルバモイル基、

5 (xx) モノ-またはジ-アルキル-カルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイ、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル基などのモノ-またはジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基など)、

(xxi) アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基などの  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基など)、

10 (xxii) オキソ基、

(xxiii) チオキソ基などがあげられる。

該「置換されていてもよいアルキル基」としては、例えば、

(a) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝状のアルキル  
15 基の他に

(b) ハロゲン化された  $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、パーフルオロブチル基など)、

20 (c) アミノ基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、アミノメチル、2-アミノエチル基など)、

(d) モノ-またはジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基など)、

25 (e) カルボキシ基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル基など)、

(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、

メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル基など)、

(g) ヒドロキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基など、

5 (h)  $C_{6-14}$ アリール基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、ベンジルなど)、

(i)  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メトキシメチル、メトキシエチルなど)、または

(j)  $C_{7-15}$ アラルキルオキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、ベンジルオキシメチルなど)などがあげられる。

10 A環およびB環が有していてもよい好ましい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、モノーまたはジーアルキルアミノ基、ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基などがあげられる。

A環およびB環が有していてもよいより好ましい置換基には、例えば、ハロ  
15 ゲン原子、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、モノーまたはジー $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基などが含まれる。

なかでも特にハロゲン原子、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、ハロ  
ゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基などが好ましい。

20 A環およびB環の置換基は、環上の置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、置換基が2個以上である場合には、置換基はそれぞれ同一または異なっていていてもよく、その個数は1~4個程度であってもよい。置換基の個数は1~3個程度であるのが好ましい。

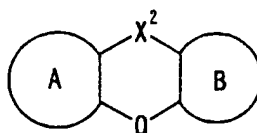
A環およびB環が窒素原子を有する場合、4級アンモニウム塩を形成して  
25 てもよく、例えば、ハロゲンイオン(例えば、 $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$  など)、硫酸イオン、ヒドロキシイオンなどの陰イオンと塩を形成していてもよい。

A環およびB環としては、それぞれ置換されていてもよいベンゼン環である

場合が好ましい。

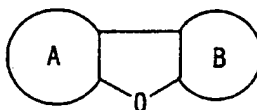
該「置換されていてもよいベンゼン環」の置換基としては、上記のA環およびB環の置換基として例示したものと同様のものなどがあげられる。

- 5 A環（またはB環）の置換基がB環（またはA環）上の置換可能な位置に結合してA環、B環、後述の $X^2$ と共に縮合環を形成する場合の具体例としては、例えば、フルオレン、アントラセン、ジベンゾフラン、ジベンゾピラン、ジベンゾジオキサン、カルバゾール、アクリジン、フェノチアジンなどの環があげられるが、より具体的には、例えば、式



- 10 （式中、A環およびB環は前記と同意義を示し、 $X^2$ は後述と同意義を示す）で表される三環性の縮合環などが好ましい例としてあげられる。

さらに好ましくは、例えば、式



- 15 （式中、A環およびB環は前記と同意義を示す）で表される三環性の縮合環などがあげられる。

#### 「R<sup>1</sup>」について

- R<sup>1</sup>はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基、置換されていてもよい複素環基またはSR<sup>2</sup>（R<sup>2</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示す。
- 20

R<sup>1</sup>で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基およびアリール基などがあげられ、好ましくはアルキル基、シクロアルキル基

およびアリール基、特にアルキル基が汎用される。

- 「アルキル基」としては炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝状のものが用いられ、好ましくは例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの炭素数 1 から 4 の直鎖状または分枝状のアルキル基が用いられる。

- 「アルケニル基」としては、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなどの炭素数 2 ～ 6 のアルケニル基が用いられ、好ましくは例えば、エテニル、プロペニル、イソプロペニルなどの炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基が用いられる。
- 10 「アルキニル基」としては、エチニル、プロピニル、イソプロピニル、ブチニル、イソブチニル、sec-ブチニルなどの炭素数 2 ～ 6 のアルキニル基が用いられ、好ましくは例えば、エチニル、プロピニル、イソプロピニルなどの炭素数 2 ～ 4 のアルキニル基が用いられる。

- 15 「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの  $C_{3-6}$  シクロアルキル基が用いられ、好ましくは例えばシクロプロピル、シクロブチルなどの  $C_{3-6}$  シクロアルキル基が用いられる。

- 「アリール基」としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルなどの炭素数 6 ～ 14 のアリール基が用いられ、好ましくは例えば、フェニル、ナフチルなどの炭素数 6 ～ 10 のアリール基が用いられる。
- 20

$R^1$  で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、

- (i) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、
- (ii) 置換基を有していてもよいアルキル基、
- 25 (iii) シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの  $C_{3-6}$  シクロアルキル基など）、
- (iv) 置換基を有していてもよいアリール基、

- (v) ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基（例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ、パーフルオロブトキシ、  
5 ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ基などのフッ素、塩素などのハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基など）、
- (vi) ニトロ基、
- (vii) シアノ基、
- 10 (viii) ヒドロキシ基、
- (ix) アリールオキシ基（例えば、フェノキシ、ナフチルオキシ基などの  $C_{6-14}$ アリールオキシ基など）、
- (x) アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ基などの  $C_{6-14}$ アリール基- $C_{1-4}$ アルキルオキシ基など）、
- 15 (xi) ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基（例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ基などのフッ素、塩素などのハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキルチオ基（特に  $C_{1-4}$ アルキルチオ基）など）、
- (xii) アミノ基、
- 20 (xiii) ホルミル基、置換されていてもよいアルキル基でモノーまたはジ置換されたアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基などのモノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（特に、モノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基）、ホルミルアミノ基、ピリミジニルメチルアミノ基など）、
- 25 (xiv) 環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい5ないし9員の環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基など）など）、

- (xv) アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基などの  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基など)、
- 5 (xvi) アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例えばエトキシカルボニルアミノ基などの  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ基など)
- (xvii) アリール-カルボニルアミノ基 (例えば、ベンゾイルアミノ基などの  $C_{6-14}$  アリール-カルボニルアミノ基など)、
- (xviii) アシルオキシ基 (例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基などの  $C_{1-3}$  アシルオキシ基など)、
- 10 (xvix) アミノカルボニルオキシ基、
- (xx) モノ-またはジ-アルキルアミノ-カルボニルオキシ基 (例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノ-カルボニルオキシ基などのモノ-またはジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ-カルボニルオキシ基など)、
- 15 (xxi) アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ基などの  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基など)、
- (xxii) アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル基などの  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基など)、
- 20 (xxiii) アラルキルオキシ-カルボニル基 (例えば、ベンジルオキシカルボニル基などの  $C_{7-15}$  アラルキルオキシ-カルボニル基など)、
- (xxiv) アリールオキシ-カルボニル基 (例えば、フェノキシカルボニル基などの  $C_{6-14}$  アリールオキシ-カルボニル基など)、
- 25 (xxv) カルボキシ基、
- (xxvi) アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなどの  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基など)、



- (xxvii) シクロアルキル-カルボニル基 (例えば、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル基などの  $C_{3-8}$  シクロアルキル-カルボニル基など)、
- (xxviii) アリール-カルボニル基 (例えば、ベンゾイル基などの  $C_{6-14}$  アリール-カルボニル基など)、
- (xxix) カルバモイル基、
- (xxx) チオカルバモイル基、
- (xxxi) モノ-またはジ-アルキル-カルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル基などのモノ-またはジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基など)、
- (xxxii) アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基などの  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基など)、
- (xxxiii) シクロアルキルスルホニル基 (例えば、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル基などの  $C_{3-8}$  シクロアルキルスルホニル基など)、
- (xxxiv) アリールスルホニル基 (例えばフェニルスルホニル、ナフチルスルホニル基などの  $C_{6-14}$  アリールスルホニル基など)、
- (xxxv) アラルキルスルホニル基 (例えばベンジルスルホニル基などの  $C_{7-15}$  アラルキルスルホニル基など)、および
- (xxxvi) 置換されていてもよい5または6員の複素環基などが用いられる。
- $R^1$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「置換されていてもよい5または6員の複素環基」としては、例えば、5または6員の芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の5または6員の非芳香族複素環基等が挙げられる。
- 該「5または6員の芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサ

ジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどがあげられる。

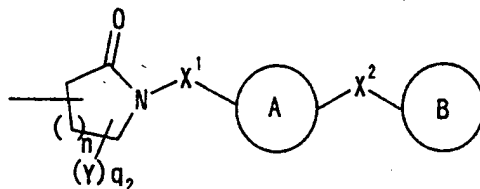
- 5 上記の「5または6員の非芳香族複素環基」としては、例えばピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルなどが挙げられる。

これらの非芳香族複素環基は、更に他の芳香族・非芳香族の同素環若しくは複素環と縮合していてもよい。

- 10  $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「置換されていてもよい5または6員の複素環基」の「置換基」としては、例えば上記のA環およびB環で表される「置換されていてもよい同素環または複素環」の「置換基」と同様のものなどがあげられる。

更に $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」とし

- 15 て式



(式中、各記号は前記と同意義を示す)

で表される基もあげられる。

- 20  $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基の数は1ないし5個（好ましくは1ないし2個）程度であり、置換基が2個以上である場合には、置換基は同一または異なってもよい。

$R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」として記載した「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、前記のA環およびB環で示される「同素環または複素環」が有していてもよい置換基として記載

した「置換基を有していてもよいアルキル基」と同様のものなどがあげられる。

$R^1$ で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」として記載した「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルなどの炭素数6～14のアリール基が用いられ、好ましくは例えば、フェニル、ナフチルなどの炭素数6～10のアリール基が用いられる。

$R^1$ で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」として記載した「置換基を有していてもよいアリール基」の「置換基」としては、例えば、(i) フッ素、塩素などのハロゲン原子、(ii) メチル、エチル、トリフルオロメチル基などのハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、または(iii) メトキシ、エトキシ基などの $C_{1-4}$ アルコキシ基などがあげられる。

$R^1$ で表される「アシル基」としては、例えば、 $-(C=O)-R^6$ 、 $-SO_2-R^6$ 、 $-SO-R^6$ 、 $-(C=O)NR^6R^{27}$ 、 $-(C=O)O-R^6$ 、 $-(C=S)O-R^6$ 、 $-(C=S)NR^6R^{27}$ 、 $-(P=O)(OR^6)_2$ 、 $-(P=O)(OR^6)(OR^{27})$  ( $R^6$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、 $R^{27}$ は水素原子または低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの $C_{1-6}$ アルキル基など、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基などが好ましい。)を示す。)などがあげられる。

$R^6$ で表される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、上記の $R^1$ で表される「置換されていてもよい炭化水素基」として記載したものと同様のものなどがあげられる。

$R^6$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」の「置換基」としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、アシル基などがあげられる。

$R^6$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」の「置換基」としての「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、上記の $R^1$ で表される「置換されていてもよい炭化水素基」として記載したものと同様のものなどがあげられる。

- 5  $R^6$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」の「置換基」としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、(i) ヒドロキシ基、(ii)  $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ基など）、(iii)  $C_{6-14}$ アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ基など）、(iv)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基など）および (v)  $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、ナフチル-カルボニルオキシ基など）などがあげられ、好ましくは、ヒドロキシ基および $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基など）があげられる。
- 10  $R^6$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」の「置換基」としての「アシル基」としては、例えば、 $-(C=O)-R^{28}$ 、 $-SO_2-R^{28}$ 、 $-SO-R^{28}$ 、 $-(C=O)NR^{28}R^{29}$ 、 $-(C=O)O-R^{28}$ 、 $-(C=S)O-R^{28}$ 、 $-(C=S)NR^{28}R^{29}$ 、( $R^{28}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $R^{29}$ は水素原子または低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの $C_{1-6}$ アルキル基など、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基などが好ましい。）を示す。）などがあげられる。
- 15  $R^{28}$ で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記の $R^1$ で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものなどがあげられる。
- 20  $R^6$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」の「置換基」としての「置

換基を有していてもよいヒドロキシ基」として例示した「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」、  
「 $C_{6-14}$ アリールオキシ基」、「 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基」お  
よび「 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ基」はさらに上記の $R^1$ で表される  
「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどで置  
5 換されていてもよく、これらの置換基としては特にハロゲン原子（例えば、フ  
ッ素、塩素、臭素など）などが好ましい。

$R^6$ で表される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、  
前記の $R^6$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」の「置換基」として  
の「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と同様のものなどがあげられる。  
10 更に $R^6$ と $R^{27}$ とが一緒になって環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸  
素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし  
9員の環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基など）  
など）を形成していてもよい。

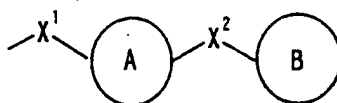
$R^1$ で表される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、  
15 例えば、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に酸素原子、硫  
黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1な  
いし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1  
ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基等  
が挙げられる。

20 該「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チ  
エニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチア  
ゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,  
4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,  
3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、  
25 1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、  
ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）などの5ないし  
6員の芳香族単環式複素環基及び芳香族縮合複素環基（例えばベンゾフラニル、

イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-  
インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイ  
ソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチ  
アゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニ  
5 ル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニ  
ル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -  
カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェ  
ナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナ  
トロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ  
10 〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-  
-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕  
ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-ト  
リアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等)などの8~12員の芳香族縮合複素  
環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン  
15 環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の  
同一または異なった複素環2個が縮合した複素環)などが挙げられる。

上記の「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、  
オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒド  
ロチエニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホ  
20 リニル、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不  
飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基などが挙げられる。

R'で表される「置換されていてもよい複素環基」の「置換基」としては、  
例えば、A環およびB環で示される「同素環または複素環」が有していてもよ  
い置換基と同様のものなどがあげられるほか、上記の式[I]中、Yで表される  
25 基(Yは上記と同意義を示す)または式



(各記号は上記と同意義を示す) で表される基なども含まれる。

R¹で表される「置換されていてもよい複素環基」の「置換基」は、環上の置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、置換基が2個以上である場合  
5 には、置換基はそれぞれ同一または異なっているとしてもよく、その個数は1～3個程度であってもよい。置換基の個数は1～2個程度であるのが好ましい。

R¹で表される「SR² (R²は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す。)」のR²で表される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、上記のR¹で表され  
10 る「置換されていてもよい炭化水素基」として記載したものと同様のものなどがあげられる。

R¹で表される「SR² (R²は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す。)」のR²で表される「アシル基」としては、例えば、上記のR¹で表される「アシル基」として記  
15 載したものと同様のものなどがあげられる。

R¹で表される「SR² (R²は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す。)」のR²で表される「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、上記のR¹で表される「置換されていてもよい複素環基」として記載したものと同様のものなどがあ  
20 げられる。

R¹としては、例えば、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、  
—(C=O)—R⁶ (R⁶は前記と同意義を示す) またはSR² (R²は前記と同意義を示す) などが好ましく用いられる。

R¹の好ましい例としての「置換されていてもよい低級アルキル基」として  
25 は、

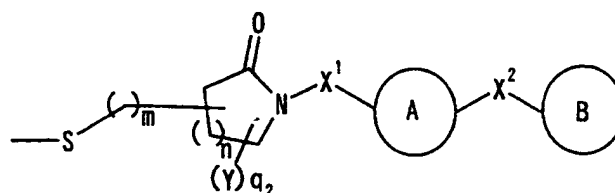
- (a) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの炭素数1から6の直鎖状または分枝状のアルキル基の他に
- (b) ハロゲン化された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、パーフルオロブチル基など）、
- (c) アミノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、アミノメチル、2-アミノエチル基など）、
- 10 (d) モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基など）、
- (e) カルボキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル基など）、
- 15 (f)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、t-ブトキシカルボニルメチル基など）、
- (g) ヒドロキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基など、
- 20 (h)  $C_{6-14}$ アリール基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、ベンジルなど）、
- (i)  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メトキシメチル、メトキシエチルなど）、または
- (j)  $C_{7-15}$ アラルキルオキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、ベンジルオキシメチルなど）などがあげられる。
- 25

$R^1$ としてさらに好ましくは、(1) 水素原子、(2) ① $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（特に、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニルなど）また



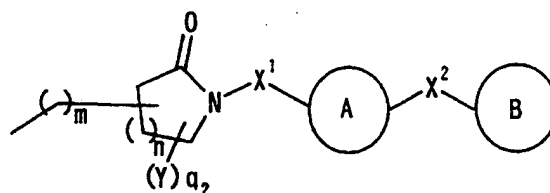
は② $C_{6-14}$ アリール基（特にフェニルなど）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または(3)  $-(C=O)-R^{6a}$  ( $R^{6a}$ は $C_{1-6}$ アルキル基（特にメチルなど）または $C_{6-14}$ アリール基（特にフェニルなど）などを示す）などがあげられる。

5 さらに $R^1$ として式



（式中、各記号は上記と同意義を示す）

または式



10 （式中、各記号は上記と同意義を示す）

で表される基も好ましい例としてあげられる。

「 $X^1$ 」について

$X^1$ は結合手、置換されていてもよい2価の $C_{1-3}$ 脂肪族炭化水素基または $-NR^3-$  ( $R^3$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す)を示す。

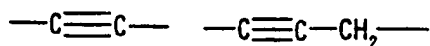
15

$X^1$ で表される「置換されていてもよい2価の $C_{1-3}$ 脂肪族炭化水素基」の「2価の $C_{1-3}$ 脂肪族炭化水素基」とは飽和または不飽和の $C_{1-3}$ 脂肪族炭化水素の同一または異なった炭素原子に結合する水素原子を1個ずつ（計2個）取り除いてできる基を示す。具体的には、

20 (i)  $C_{1-3}$ アルキレン基（例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ など）、

(ii)  $C_{2-3}$ アルケニレン基（例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ など）

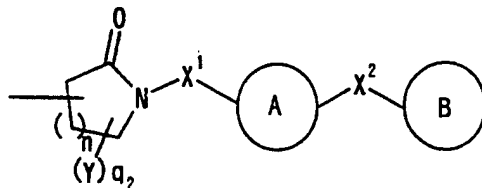
(iii)  $C_{2-3}$ アルキニレン基（例えば、



5 など）などが用いられる。

なかでも、 $C_{1-3}$ アルキレン基（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ または $-CH(CH_3)-CH_2-$ など）が汎用される。好ましくは $-CH_2-$ が汎用される。

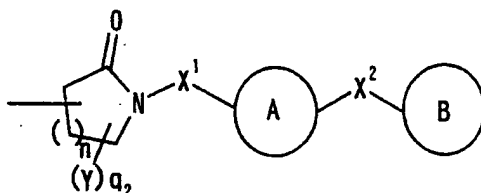
10  $X^1$ で表される「置換基を有していてもよい2価の $C_{1-3}$ 脂肪族炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、前記 $R^1$ で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなど（但し、 $R^1$ で表される置換されていてもよい炭化水素基の置換基としての、式



（式中、各記号は前記と同意義を示す）

15 で表される基は「置換基を有していてもよい2価の $C_{1-3}$ 脂肪族炭化水素基」の置換基から除く）に加えて、オキソ基、チオキソ基などがあげられる。

20  $X^1$ で表される「 $-NR^3-$ 」の「 $R^3$ 」で表される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記 $R^1$ で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものなどがあげられる（但し、 $R^1$ で表される炭化水素基の置換基としての、式



(式中、各記号は前記と同意義を示す)

で表される基は $R^1$ で表される炭化水素基の置換基から除く)。

- $X^1$ で表される「 $-NR^3-$ 」の「 $R^3$ 」で表される「アシル基」としては、  
 5 例えば、前記 $R^1$ で表される「アシル基」と同様のものなどがあげられる。

$X^1$ としては、置換されていてもよいメチレン基が好ましく用いられる。

該「置換されていてもよいメチレン基」の「置換基」としては、例えば、 $X^1$ で表される「置換基を有していてもよい2価の $C_{1-3}$ 脂肪族炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどがあげられる。

- 10  $X^1$ としては、無置換のメチレン基が特に好ましく用いられる。

#### 「 $X^2$ 」について

$X^2$ は結合手、置換されていてもよい2価の $C_{1-3}$ 脂肪族炭化水素基または $-NR^4-$  ( $R^4$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す)、 $-O-$ または $-S(O)_p-$  ( $p$ は0、1または2を示す)を示す。

- 15  $X^2$ で表される「置換されていてもよい2価の $C_{1-3}$ 脂肪族炭化水素基」としては、例えば、前記の $X^1$ で表される「置換されていてもよい2価の $C_{1-3}$ 脂肪族炭化水素基」と同様のものなどがあげられる。

$X^2$ で表される「 $-NR^4-$ 」の「 $R^4$ 」で表される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記 $R^3$ で表される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものなどがあげられる。

- 20  $X^2$ で表される「 $-NR^4-$ 」の「 $R^4$ 」で表される「アシル基」としては、  
 例えば、前記 $R^1$ で表される「アシル基」と同様のものなどがあげられる。

$X^2$ としては、特に $-O-$ が好ましく用いられる。

#### 「Y」について

- Yはそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、ハロゲン原子、カルボキシ基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、 $SR^5$  ( $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す)、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいイミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示す。

Yで表される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記 $R^3$ で表される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものなどがあげられる。

- 10 Yで表される「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられる。

Yで表される「アシル基」としては、例えば、前記 $R^1$ で表される「アシル基」と同様のものなどがあげられる。

- 15 Yで表される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、前記 $R^6$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」の「置換基」としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」と同様のものなどがあげられる。

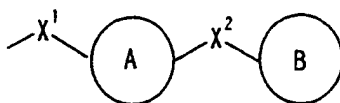
Yで表される「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、前記 $R^6$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものなどがあげられる。

- 20 Yで表される「 $SR^5$ 」の「 $R^5$ 」としての「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記 $R^3$ で表される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものなどがあげられる。

Yで表される「 $SR^5$ 」の「 $R^5$ 」としての「アシル基」としては、例えば、前記 $R^1$ で表される「アシル基」と同様のものなどがあげられる。

- 25 Yで表される「 $SR^5$ 」の「 $R^5$ 」としての「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記 $R^1$ で表される「置換されていてもよい複素環基」と同様のものなどがあげられる（但し、前記 $R^1$ で表される「置換されてい

もよい複素環基」の「置換基」中、Yで表される基（Yは上記と同意義を示す）および式



（各記号は上記と同意義を示す）で表される基は、R<sup>5</sup>で表される「置換されていてもよい複素環基」の置換基から除く）。

Yで表される「置換されていてもよいイミノ基」の置換基としては、例えば、前記R<sup>4</sup>で表される「置換されていてもよい炭化水素基」および「アシル基」と同様のものなどがあげられる。

Yとして好ましくは、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、SR<sup>12</sup>（R<sup>12</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す）またはオキソ基などがあげられる。

Yの好ましい例としての上記「置換されていてもよい低級アルキル基」としては、例えば、

- 15 (a) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの炭素数1から6の直鎖状または分枝状のアルキル基の他に
- (b) ハロゲン化されたC<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、パーフルオロブチル基など）、
- 20 (c) アミノ基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、アミノメチル、2-アミノエチル基など）、
- (d) モノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基
- 25 （例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエ

チル、2-ジメチルアミノエチル基など)、

(e) カルボキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル基など)、

(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、  
5 メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、t-ブトキシカルボニルメチル基など)、

(g) ヒドロキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基など)、

(h)  $C_{6-14}$ アリール基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、ベンジルな  
10 ど)、

(i)  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メトキシメチル、メトキシエチルなど)、または

(j)  $C_{7-15}$ アラルキルオキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、ベンジルオキシメチルなど)などがあげられる。

15 Yの好ましい例としての上記「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、前記 $R^6$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」の「置換基」としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」と同様のものなどがあげられる。

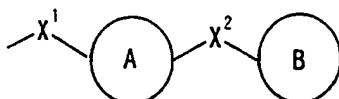
Yの好ましい例としての上記「置換されていてもよいアミノ基」としては、  
20 例えば、前記 $R^6$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものなどがあげられる。

Yの好ましい例としての上記「 $SR^{12}$ 」の「 $R^{12}$ 」としての「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記 $R^3$ で表される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものなどがあげられる。

25 Yで表される「 $SR^{12}$ 」の「 $R^{12}$ 」としての「アシル基」としては、例えば、前記 $R^1$ で表される「アシル基」と同様のものなどがあげられる。

Yで表される「 $SR^{12}$ 」の「 $R^{12}$ 」としての「置換されていてもよい複素

環基」としては、例えば、前記 $R^1$ で表される「置換されていてもよい複素環基」と同様のものなどがあげられる（但し、前記 $R^1$ で表される「置換されていてもよい複素環基」の「置換基」中、 $Y$ で表される基（ $Y$ は上記と同意義を示す）および式



5

（各記号は上記と同意義を示す）で表される基は、 $R^{1,2}$ で表される「置換されていてもよい複素環基」の置換基から除く）。

- 10  $Y$ として更に好ましくは、例えば、無置換の $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、ヒドロキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基など）、アルコキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、ベンジルオキシメチル、メトキシメチル基など）、またはオキソ基などがあげられる。

#### 「m」について

- 15  $m$ はそれぞれ同一または異なって0または1を示す。  
 $m$ としては0が好ましい。

#### 「n」について

$n$ は1ないし3の整数を示す。  
 $n$ としては、1または2が好ましく、1がより好ましい。

- 20 「 $q_1$ および $q_2$ 」について

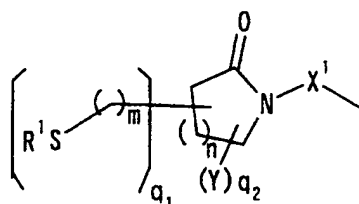
$q_1$ は1ないし $2n+4$ の整数を示し、 $q_2$ は0ないし $2n+3$ を示し、 $q_1$ と $q_2$ の和は $2n+4$ を示す。

$q_1$ としては、1が好ましい。

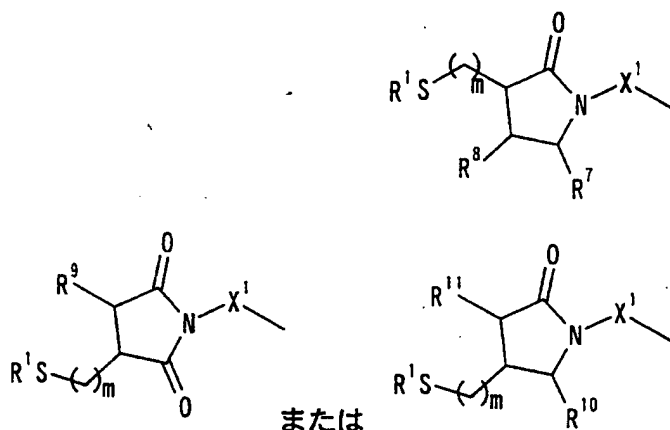
#### 式[I]で表される化合物の部分構造について

- 25 上記式[I]中の部分構造である式

34



で表される基として好ましくは、例えば、式



- (R⁷ないしR¹¹はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていて  
 5 もよい低級アルキル基、置換されていてよいヒドロキシ基、置換されていて  
 もよいアミノ基またはSR¹²(R¹²は上記と同意義を示す)を示し、その他の  
 各記号は上記と同意義を示す)で表される基などが用いられる。

R⁷ないしR¹¹で表される「置換されていてよい低級アルキル基」として  
 は、例えば、

- 10 (a) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-  
 ブチル、tert-ブチルなどの炭素数1から6の直鎖状または分枝状のアルキル  
 基の他に  
 (b) ハロゲン化されたC<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、クロロメチル、ジフルオロ  
 メチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、2-ブロモエチル、2, 2,  
 15 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロ  
 ピル、パーフルオロブチル基など)、



- (c) アミノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、アミノメチル、2-アミノエチル基など）、
- (d) モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基など）、
- (e) カルボキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル基など）、
- (f)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、1-ブトキシカルボニルメチル基など）、
- (g) ヒドロキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基など）、
- (h)  $C_{6-14}$ アリール基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、ベンジルなど）、
- (i)  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メトキシメチル、メトキシエチルなど）、または
- (j)  $C_{7-15}$ アラルキルオキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、ベンジルオキシメチルなど）などがあげられる。

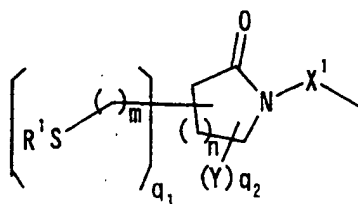
$R^7$ ないし $R^{11}$ で表される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、前記 $R^6$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」の「置換基」としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」と同様のものなどがあげられる。

$R^7$ ないし $R^{11}$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、前記 $R^6$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものなどがあげられる。

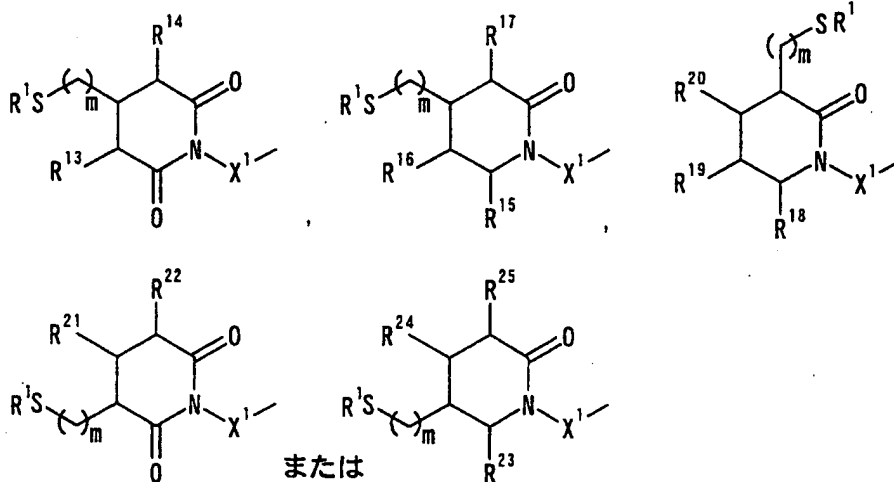
$R^7$ ないし $R^{11}$ として更に好ましくは、例えば、無置換の $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、

sec-ブチル、tert-ブチルなど)、ヒドロキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基など)、アルコキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、ベンジルオキシメチル、メトキシメチル基など)またはオキソ基などがあげられる。

5. 上記式[I]中の部分構造である式



で表される基としては、例えば、式



10 (R¹³ないしR²⁵はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていて  
もよい低級アルキル基、置換されていてよいヒドロキシ基、置換されていて  
もよいアミノ基またはSR¹²(R¹²は上記と同意義を示す)で表される基も好  
ましい例としてあげられる。

R¹³ないしR²⁵で表される「置換されていてよい低級アルキル基」として  
は、例えば、

15 (a) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-

ブチル、tert-ブチルなどの炭素数1から6の直鎖状または分枝状のアルキル基の他に

- (b) ハロゲン化された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、パーフルオロブチル基など）、
- (c) アミノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、アミノメチル、2-アミノエチル基など）、
- (d) モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基など）、
- (e) カルボキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル基など）、
- (f)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、t-ブトキシカルボニルメチル基など）、
- (g) ヒドロキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基など）、
- (h)  $C_{6-14}$ アリール基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、ベンジルなど）、
- (i)  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メトキシメチル、メトキシエチルなど）、または
- (j)  $C_{7-15}$ アラルキルオキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、ベンジルオキシメチルなど）などがあげられる。

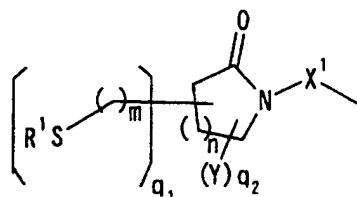
- 25  $R^{13}$ ないし $R^{25}$ で表される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、前記 $R^6$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」の「置換基」としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」と同様のものなどがあげられ

る。

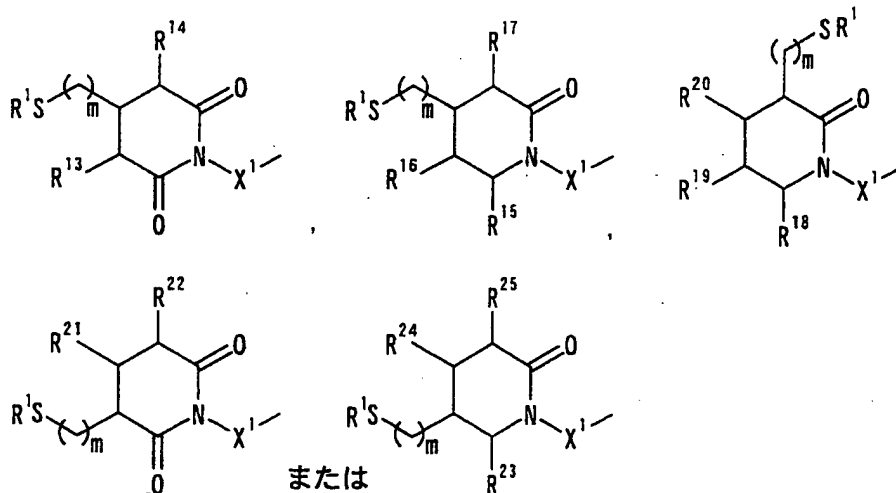
$R^{13}$ ないし $R^{25}$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、前記 $R^6$ で表される「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものなどがあげられる。

- 5  $R^{13}$ ないし $R^{25}$ として更に好ましくは、例えば、無置換の $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど)、ヒドロキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基など)、アルコキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、ベンジルオキシメチル、メトキシメチル基など)またはオキソ基などがあげられる。
- 10

さらに上記式[I]中の部分構造である式

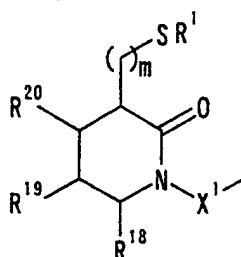


で表される基としての好ましい例として記載の式



- 15 (式中各記号は前記と同意義を示す) 中、特に好ましくは、式

39



(式中各記号は前記と同意義を示す)

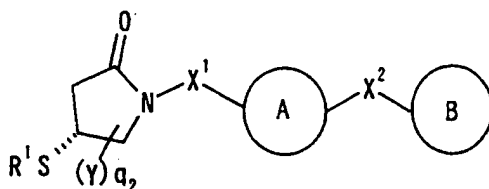
で表される基などがあげられる。

式[I]で表される化合物の好ましい例としては、例えば、後述の式[I a]、  
 5 式[I b]、式[I c]、式[I d]、式[I e]、式[I f]、式[I g]、式[I h]、式[I i]、式[XXXIV]または式[XXXV I I]で表される化合物などがあげられる。

また、式[I]で表わされる化合物の中で、A環およびB環がいずれもベンゼン環であり、R¹がアシル基であり、X¹がメチレンであり、X²が酸素原子で  
 10 あり、nが1である化合物が、特に好ましい。

#### 式[I]で表される化合物の光学活性体について

式[I]で表される化合物またはその塩が構造中に不斉炭素を含有する場合、光学活性体が得られるが、好ましい光学活性体としては、例えば、式



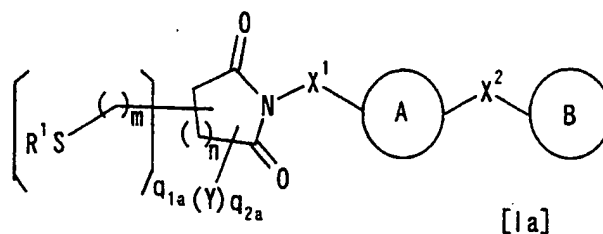
15 (式中、各記号は前記と同意義を示す)

で表される化合物またはその塩などが好ましく用いられる。

次に、この発明の化合物(I)またはその塩の製造法を述べる。  
 本発明の化合物(I)またはその塩は以下に記載の(A)～(N)の方法によ  
 って製造することが可能である。

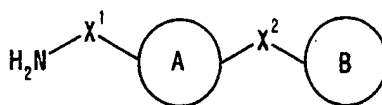
20 (方法A) 本発明の化合物(I)に包含される式

40

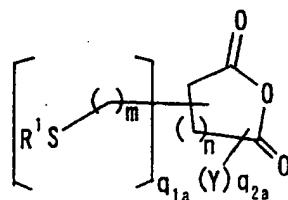


(式中、 $q_{1a}$ は1ないし $2n+2$ を示し、 $q_{2a}$ は0ないし $2n+1$ を示し、 $q_{1a}$ と $q_{2a}$ の和は $2n+2$ を示し、その他の各記号は上記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩は、例えば、

5 式

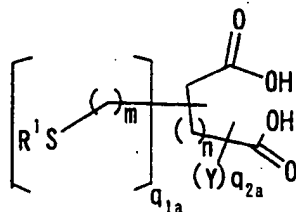


(式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩と式



10

(式中、 $q_{1a}$ は1ないし $2n+2$ を示し、 $q_{2a}$ は0ないし $2n+1$ を示し、 $q_{1a}$ と $q_{2a}$ の和は $2n+2$ を示す。)で表される化合物もしくはその塩、または



41

(IV)

(式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

本反応において、化合物 [I I] またはその塩 1 モルに対して、化合物 [I I  
5 I] またはその塩もしくは化合物 [I V] またはその塩を通常 1 ないし 5 モル、好ましくは 1 ないし 3 モルを用いる。

反応溶媒はベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、酢酸などの有機酸類、無水酢酸などの有機酸無水物、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類が用いられる。

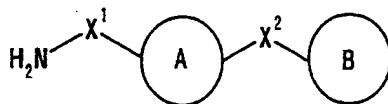
10 本反応は通常脱水条件下で行われる。また本反応で酸の添加は反応を有利に進める。このような酸としては塩酸、硫酸などの無機酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸などの有機酸が好適である。用いられる酸の量は用いられる化合物および溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常化合物 1 モルに対し 0.01 ないし 1 モル、  
15 好ましくは 0.05 ないし 0.1 モルである。

反応温度は通常 0 ないし 200℃、好ましくは 50 ないし 150℃である。

反応時間は通常 30 分ないし 48 時間、好ましくは 1 ないし 24 時間である。

化合物 [II] は、後述の方法 N に示した方法などにより製造し、化合物 [III] ないし [IV] は市販もしくは後述の方法 D などで製造した硫黄置換酸無水物および  
20 ジカルボン酸が用いられる。

(方法 B) 本発明の化合物 (I) またはその塩は、例えば、式

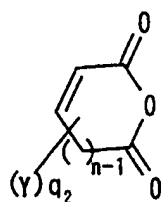


(II)

(式中、各記号は前記と同意義を示す)

25 で表される化合物またはその塩と

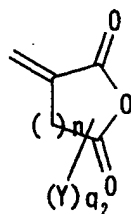
42



(V)

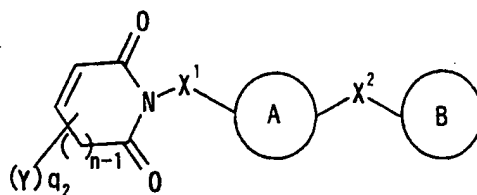
(式中、各記号は前記と同意義を示す)

で表される化合物もしくはその塩、または



(VI)

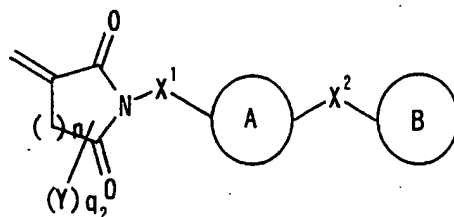
(式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物もしくはその塩を反応させ、式



(VII)

10

(式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物もしくはその塩、または式





## (VIII)

- (式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物もしくはその塩を製造し、上記式[V I I]または式[V I I I]表される化合物もしくはその塩と R<sup>1</sup>SH (R<sup>1</sup>は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩を反応させることにより製造することができる。

- 式[I I]で表される化合物またはその塩と式[V]または式[VI]で表される化合物またはそれらの塩を反応させて、式[VII]または式[V I I I]で表される化合物またはそれらの塩を製造するには、上述の(方法A)と同様の方法などが用いられる。
- 10 式[V I I]または式[V I I I]で表される化合物またはそれらの塩から式[I]で表される化合物またはその塩を製造する反応において、式[V I I]または式[V I I I]で表される化合物またはそれらの塩1モルに対してR<sup>1</sup>SH (R<sup>1</sup>は上記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩を1ないし5モル、好ましくは1ないし3モルを用いる。
- 15 R<sup>1</sup>SHとしては硫化水素、水酸化ナトリウム、硫化ナトリウムなどの無機硫黄物およびその塩、チオ酢酸、チオ安息香酸などの有機硫黄酸類およびその塩、メチルメルカプタン、ベンジルメルカプタン、トリフェニルメチルメルカプタン、3-メルカプトプロピオン酸誘導体などの脂肪族メルカプタン類、チオフェノールなどの芳香族メルカプタン類あるいはチオウレア類が用いられる。
- 20 反応溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。

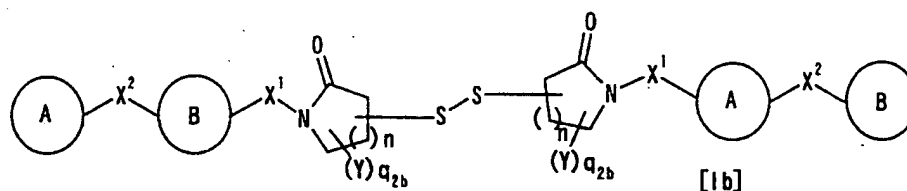
また本反応では塩基の添加は反応を有利に進める。このような塩基としては、無機塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭

酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシドなど)、有機塩基(トリメチルアミン、  
 5 トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなど)などが用いられる

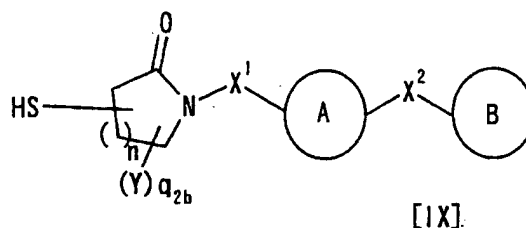
また本反応では塩基を使用する代わりに $R^1SH$  ( $R^1$ は上記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩を例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩などに変換し、これを式[VII]または式[VIII]で表される化合物または  
 10 それらの塩と反応させてもよい。

用いられる塩基の量は、用いられる化合物および溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常 $R^1SH$  ( $R^1$ は上記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩1モルに対し1ないし10モル、好ましくは1ないし5モルである。反応温度は約 $-50$ ないし $200^{\circ}C$ 、好ましくは $-20$ ないし $100^{\circ}C$ の範囲で行われる。反応時間は化合物の種類、反応温度などによって異なるが、1ないし72時間好ましくは1ないし24時間である。  
 15

(方法C) 本発明の化合物(I)に包含される式



(式中、 $q_{2b}$ はそれぞれ $2n+3$ を示し、その他の各記号は上記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩は、例えば、式  
 20



(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩と酸化剤を反応させることにより製造することができる。

本反応に用いられる酸化剤としては新実験化学講座 15 酸化と還元 (丸善)

- 5 に示されたような一般的なジスルフィド結合生成試薬、例えば塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン類、N-クロロスクシンイミドなどのN-ハロゲンカルボン酸イミドあるいはスルホン酸アミド、クロム酸、四酢酸鉛、過マンガン酸カリウム、塩化鉄などの金属酸化剤、メタクロロ過安息香酸、過酢酸などの有機過酸化物あるいは過酸化水素または空気酸化などが用いられる。

- 10 本反応において化合物 [IX] またはその塩 1 モルに対して通常酸化剤 1 ないし 5 モル、好ましくは 1 ないし 2 モルを用いる。

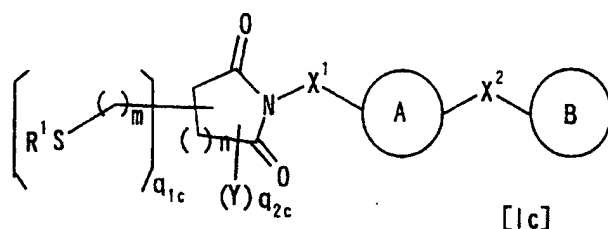
- 反応溶媒はジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。
- 15

- また本反応で塩基の添加は反応を有利に進める。このような塩基としては、無機塩基 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどのハロゲン化物、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシドなど)、有機塩基 (トリメチルアミン、トリエチルアミン、
- 20

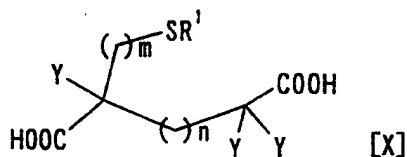
ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなど)などが用いられる。塩基の量は用いられる化合物、および溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常化合物 [IX] またはその塩 1 モルに対し 0.1 ないし 20 モル、好ましくは 1 ないし 2 モルである。

- 5 反応温度は  $-20$  ないし  $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $0$  ないし  $100^{\circ}\text{C}$  である。反応時間は通常 1 分ないし 24 時間、好ましくは 1 分ないし 5 時間である。

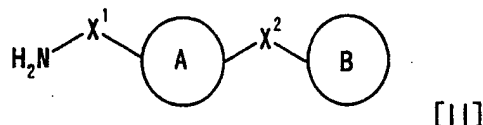
(方法D) 本発明の化合物 (I) に包含される式



- 10 (式中、 $q_{1c}$  は 1 ないし  $2n+2$  の整数を示し、 $q_{2c}$  は 0 ないし  $2n+1$  の整数を示し、 $q_{1c}$  と  $q_{2c}$  との和は  $2n+2$  を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩は、例えば、式



(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩と式



- 15 (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

本反応においては、まず化合物 [X] またはその塩を種々の酸無水物あるいは酸ハライドと反応させ、対応する酸無水物を製造する。用いられる試薬は酢酸、

安息香酸など一般的な有機酸の酸無水物あるいは酸ハライドである。

本反応は化合物 [X] またはその塩 1 モルに対して 1 ないし 50 モルの試薬を使用する。反応溶媒はベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、あるいは酢酸などの有機酸類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類が用いられるが、試薬の酸無水物を溶媒として使用することもできる。反応温度は用いる化合物 [X] またはその塩、その他の条件により異なるが、0 ないし 200℃、好ましくは 20 ないし 150℃である。反応時間は 30 分ないし 24 時間、好ましくは 1 ないし 10 時間である。得られた酸無水物と化合物 [I I] またはその塩から上記の方法 A) と同様の方法で化合物 [I c] またはその塩を製造することができる。

化合物 [I c] で表される化合物中、R<sup>1</sup> がアシル基以外の化合物を、酸もしくは塩基により加水分解して R<sup>1</sup> が H である化合物を製造することができる。

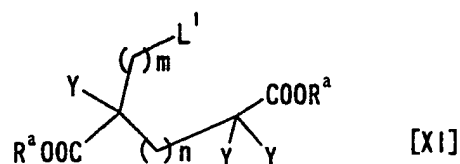
用いられる酸としては塩酸、硫酸、硝酸などの無機酸、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシド、アンモニア、メチルアミン、エチルアミンなどの有機アミン類などがあげられる。

本反応は化合物 [I c] で表される化合物中、R<sup>1</sup> がアシル基の化合物 1 g に対し 20 ないし 50 倍容量の上記無機酸水溶液中（通常 10 ないし 30%）あるいは化合物 [I c] で表される化合物中、R<sup>1</sup> がアシル基の化合物 1 モルに対し 3 ないし 10 モルの上記塩基を含む水溶液中で行われる。また化合物の溶解性から上記水溶液に有機溶媒を加えて反応を行うこと、あるいは有機溶媒中で反応することもできる。用いられる有機溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、酢酸などの有機酸類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類な

どである。

反応温度は用いる化合物 [I c] で表される化合物中、 $R^1$  がアシル基の化合物およびその他の条件により異なるが、0 ないし 200℃、好ましくは 20 ないし 150℃である。反応時間は 30 分ないし 48 時間、好ましくは 1 ないし 24 時間である。

また、上述の式 (X) で表される化合物またはその塩は、式



(式中、 $L^1$  は脱離基を示し、 $R^a$  はそれぞれ同一または異なって置換されていてもよい炭化水素基を示し、Y は上記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩と硫黄求核剤を反応させ、続いて加水分解することにより製造することができる。

ここで化合物 [XI] 中の  $L^1$  で表される脱離基としては例えば、ヒドロキシ、ハロゲン原子 (例えば、塩素、臭素、ヨウ素など)、置換スルホニルオキシ (例えば、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど)、アシルオキシ (アセトキシ、ベンゾイルオキシなど)、ヘテロ環あるいはアリール基 (コハク酸イミド、ベンゾトリアゾール、キノリン、4-ニトロフェニルなど) で置換されたオキシ基などがあげられる。

$R^a$  で表される置換されていてもよい炭化水素基としては、例えば、上記  $R^1$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものなどがあげられ、特に、メチル、エチル、プロピルなどの  $C_{1-4}$  アルキル基などが好ましく用いられる。

硫黄求核剤としては硫化水素、水硫化ナトリウム、硫化ナトリウムなどの無機硫黄物およびその塩類、チオ酢酸、チオ安息香酸などの有機硫黄酸類およびその塩類、ベンジルメルカプタン、トリフェニルメチルメルカプタン、3-メルカプ

トプロピオン酸誘導体などのメルカプタン類あるいはチオウレア類が用いられる。塩基としては無機塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸セシウムなどのセシウム塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシドなど）、有機塩基（トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなど）が用いられる。

- 5                    10                    本反応では化合物 [X I] またはその塩 1 モルに対して硫黄求核剤 1 ないし 5 モル、好ましくは 1 ないし 3 モルを用いる。また塩基も 1 ないし 5 モル、好ましくは 1 ないし 3 モルを用いる。

- 15                    反応溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などを用いる。

- 20                    反応温度は用いる化合物あるいはその他の条件により異なるが、-20 ないし 200℃、好ましくは 0 ないし 150℃である。反応時間は通常 5 分ないし 24 時間、好ましくは 5 分ないし 6 時間である。

得られた硫黄置換体を酸あるいは塩基により加水分解を行って化合物 [X] またはその塩が製造できる。

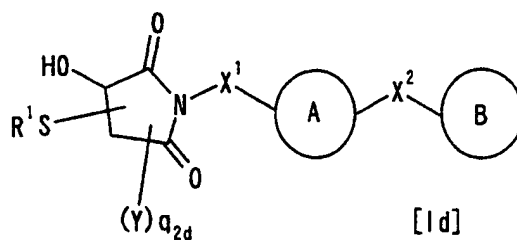
- 25                    用いられる酸としては塩酸、硫酸、硝酸などの無機酸、塩基としては無機塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩）などである。

本反応は硫黄置換体 1 g に対し 20 ないし 50 倍容量の上記無機酸水溶液中 (通常 10 ないし 30%) あるいは硫黄置換体 1 モルに対し 3 ないし 10 モルの上記塩基を含む水溶液中で行われる。また化合物の溶解性から上記水溶液に有機溶媒を加えて反応を行うこともできる。用いられる有機溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、酢酸などの有機酸、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などである。

反応温度は用いる硫黄置換体およびその他の条件により異なるが、0 ないし 200℃、好ましくは 20 ないし 150℃である。反応時間は 30 分ないし 48 時間、好ましくは 1 ないし 24 時間である。

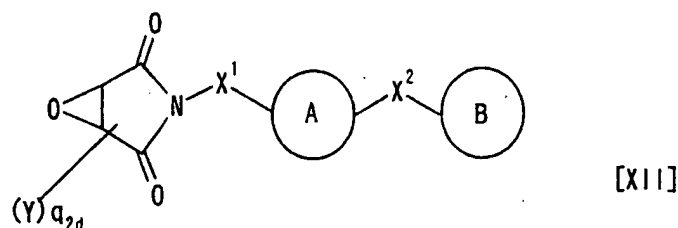
化合物 [XI] は市販のハロゲン化ジカルボン酸誘導体、あるいは対応するアミノジカルボン酸誘導体を文献既知の方法例えば、ヘテロサイクルズ 24(5) 1331 (1986)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー 58(5) 1159 (1993) などに示された方法によりアミノ基をハロゲン置換したもの、あるいは対応するヒドロキシ体を公知の方法、例えばオーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (アカデミックプレス社) に示されたアシル化、アルキル化法により適宜上記に示した脱離基に変換したものをを用いることができる。

(方法 E) 本発明の化合物 (I) に包含される式



(式中、 $q_{2d}$  は 0 ないし 2 を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩は、例えば、式





(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩と  $R^1SH$  ( $R^1$  は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩を塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

- 5      本反応では化合物 [XII] またはその塩 1 モルに対して  $R^1SH$  ( $R^1$  は上記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩 1 ないし 5 モル、好ましくは 1 ないし 3 モル、塩基 1 ないし 5 モル、好ましくは 1 ないし 3 モルを用いる。用いる  $R^1SH$  ( $R^1$  は上記と同意義を示す) で表される化合物としては、例えば、硫化水素、水硫化ナトリウム、硫化ナトリウムなどの無機硫化物、メチルメルカプタン、エチルメルカプタン、メルカプトプロピオン酸誘導体などの脂肪族メルカプタン、チオ酢酸、チオ安息香酸などの有機硫黄酸、チオフェノールなどの芳香族メルカプタン、チオウレア類などがあげられる。
- 10

- 15      塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸セシウムなどのセシウム塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシド、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなどが用いられる。

- 20      用いられる反応溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-

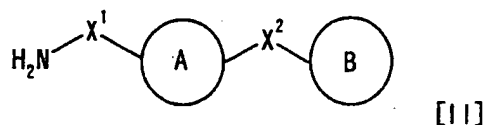
ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などである。また本反応では塩基を使用する代わりに $R^1SH$ で表される化合物を例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩などに変換し、これを化合物[X I I]またはその塩と反応させてもよい。

- 5 反応温度は用いる化合物[X I I]またはその塩やその他の条件により異なるが、 $-20$ ないし $200^{\circ}C$ 、好ましくは $0$ ないし $150^{\circ}C$ である。反応時間は5分ないし24時間、好ましくは5分ないし6時間である。

また、式[X I I]で表される化合物またはその塩は、例えば、式



- 10 (式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩と式



(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩とを反応させアミド体を製造し、続いて加水分解、イミド化をすることにより製造することができる。

- 15 本反応においては、まず化合物[X I I I]またはその塩と化合物[I I]またはその塩を縮合しアミド体を製造する。

これらは公知のアミド化反応、例えば実験化学講座22 有機合成IV(丸善)に示された方法などにより製造することができる。縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、シアノリン酸ジエチル(DEPC)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)などが用いられる。

20

これら縮合剤を用いるときは、通常溶媒は(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、N、N-

ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどのエーテル類、エステル類、炭化水素類、アミド類、スルホキシド類など）を用いる。

本反応は塩基の存在下に反応を促進させてもよく、 $-10$ ないし $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0$ ないし $60^{\circ}\text{C}$ で反応は行われる。

- 5      反応時間は通常 $30$ 分ないし $96$ 時間、好ましくは $1$ ないし $72$ 時間である。化合物〔 $\text{I I}$ 〕またはその塩及び縮合剤の使用量は化合物〔 $\text{X I I I}$ 〕またはその塩 $1$ モルに対しそれぞれ $1$ ないし $5$ モル、好ましくは $1$ ないし $3$ モルである。

- 10      塩基としては例えばトリエチルアミンなどのアルキルアミン類、 $N$ -メチルモルホリン、ピリジンなどの環状アミン類などが用いられ、その使用量は化合物〔 $\text{X I I I}$ 〕またはその塩 $1$ モルに対し $1$ ないし $5$ モル、好ましくは $1$ ないし $3$ モルである。

得られたエステル体を加水分解しカルボン酸を製造することができる。加水分解には酸または塩基が用いられる。

- 15      用いられる酸としては塩酸、硫酸、硝酸などの無機酸、塩基としては無機塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩）などである。

- 20      本反応はエステル体 $1\text{ g}$ に対し $20$ ないし $50$ 倍容量の上記無機酸水溶液中（通常 $10$ ないし $30\%$ ）あるいはエステル体 $1$ モルに対し $3$ ないし $10$ モルの上記塩基を含む水溶液中で行われる。また化合物の溶解性から上記水溶液に有機溶媒を加えて反応を行うこともできる。用いられる有機溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、酢酸などの有機酸類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド、 $N$ 、 $N$ -ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などである。
- 25

反応温度は用いるエステル体およびその他の条件により異なるが、 $0$ ないし

200℃、好ましくは 20 ないし 150℃である。反応時間は 30 分ないし 48 時間、好ましくは 1 ないし 24 時間である。

得られたカルボン酸を縮合して化合物 [X I I] またはその塩を製造することができる。

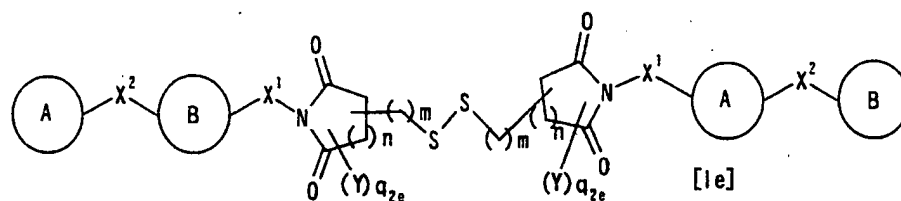
- 5 本反応はカルボン酸 1 g に対し 10 ないし 50 倍容量の縮合剤を反応溶媒として用いる。縮合剤としては無水酢酸、無水安息香酸などの一般的な有機酸の無水物が用いられる。また本反応で塩基の添加は反応を有利に進める。

- 用いられる塩基は酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどの使用した縮合剤に対応する有機酸のアルカリ金属塩が好ましい。使用量はカルボン酸の 0.1 ないし 1 モルである。

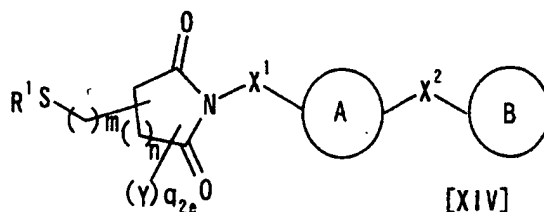
10 反応温度は使用するカルボン酸やその他の条件により異なるが、20 ないし 200℃、好ましくは 50 ないし 150℃である。反応時間は 5 分ないし 24 時間、好ましくは 5 分ないし 5 時間である。

- また化合物 [VIII] は、主に市販のエポキシコハク酸誘導体などが用いられる。

15 (方法 F) 本発明の化合物 (I) に包含される式



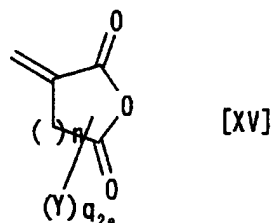
(式中、 $q_{2e}$ は  $2n + 1$  を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩は、例えば、式



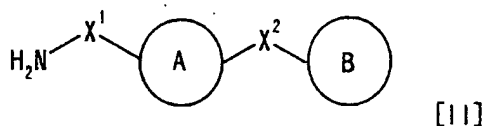
20 (式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩を塩

基の存在下上記の方法C記載と同様の方法により製造することができる。

また、式(XIV)で表される化合物またはその塩は、例えば、式



(式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を式



5

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩と反応させアミド体とした後、 $R^1SH$  (式中、 $R^1$ は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩と反応させ続いてイミド化することによって製造することができる。

- 10 アミド化反応は化合物[XV]またはその塩1モルに対して化合物[II]またはその塩を1ないし5モル、好ましくは1ないし2モル反応させる。

- 15 反応溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などである。

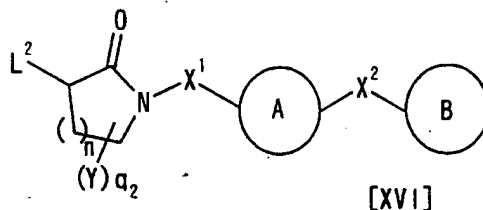
- 20 反応温度は化合物[XV]またはその塩やその他の条件により異なるが、 $-20$ ないし $100^{\circ}C$ 、好ましくは $0$ ないし $100^{\circ}C$ である。反応時間は5分ないし5時間、好ましくは5分ないし1時間である。

得られたアミド体は上記の(方法B)記載と同様の方法により付加体とし、さ

らに、(方法E)記載と同様の方法で縮合し化合物[XIV]またはその塩を製造することができる。

化合物[XV]はおもに市販のイタコン酸無水物誘導体などが用いられる。

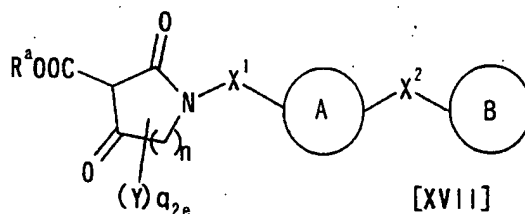
(方法G) 本発明の化合物(I)またはその塩は、例えば、式



(式中、 $L^2$ は脱離基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩と $R^1SH$  ( $R^1$ は前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩を塩基の存在下反応させることにより製造することができる。

上記 $L^2$ で表される脱離基としては、例えば、上記 $L^1$ の脱離基と同様のものなどがあげられる。

式(XVI)で表される化合物またはその塩は、例えば、式



(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩から製造することができる。

すなわち、化合物[XVI]またはその塩は化合物[XVII]またはその塩を脱炭酸し、系中で生成したジカルボニル化合物を求核剤もしくは還元剤と反応させヒドロキシ体とし、これを脱離基に変換して製造することができる。

脱炭酸反応は化合物[XVII] 1gに対し1ないし100倍容量、好ましくは20ないし50倍容量の溶媒中で行われる。用いられる溶媒はアセトニトリルなど

5 のニトリル類が好適であるが、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などである。

反応温度は用いる化合物 [XV I I] またはその塩やその他の条件により異なるが、0 ないし 200℃、好ましくは 20 ないし 150℃である。反応時間は 5 分ないし 24 時間、好ましくは 5 分ないし 1 時間である。

10 求核反応および還元反応は [XV I I] またはその塩 1 モルに対し求核剤もしくは還元剤 1 ないし 5 モル、好ましくは 1 ないし 3 モル使用する。求核剤としては有機リチウム、有機亜鉛、有機アルミニウム、グリニヤール試薬などの有機金属試薬が用いられる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素化物が好適であるが、その他一般にケトン化合物をアルコールに還元する試薬例えば新実験化学講座 15 酸化と還元 (丸善) などに  
15 記載されている試薬などを用いることができる。

用いられる溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメ  
20 チルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などである。反応温度は用いる試薬やその他の条件により異なるが、-100 ないし 200℃、好ましくは -78 ないし 100℃である。反応時間は 5 分ないし 24 時間、好ましくは 5 分ないし 10 時間である。

25 得られたヒドロキシ体を種々の脱離基に変換して化合物 [XVI] を製造することができる。脱離基としてはハロゲン原子 (例えば、塩素、臭素、ヨウ素など)、置換スルホニルオキシ (例えば、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど)、アシルオキシ (アセトキシ、ベンゾイルオキシなど)、ヘテ

ロ環あるいはアリール基（コハク酸イミド、ベンゾトリアゾール、キノリン、4-ニトロフェニルなど）で置換されたオキシ基などがあげられる。

ハロゲン原子についてはチオニルクロリド、チオニルブロミド、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リンなどの無機酸ハロゲン化物、塩化水素酸、臭化水素酸などのハロゲン化水素酸を用いることができる。またその他の脱離基については方法Dの化合物 [XI] の調製法で述べたような公知の方法で製造することができる。

例えばアシル化を用いる後者の反応は、ヒドロキシ体またはその塩1モルに対して対応するハライド1ないし5モル、好ましくは1ないし2モル、塩基1ないし5モル、好ましくは1ないし3モルを使用する。例えばピリジンなど塩基の種類によっては溶媒として用いることもある。

反応溶媒はジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。

塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸セシウムなどのセシウム塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシド、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなどが用いられる。

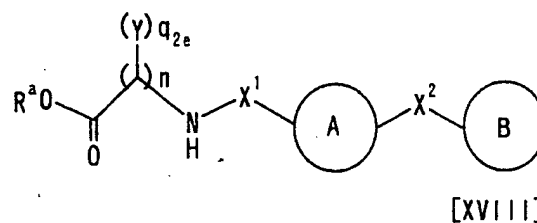
反応温度は用いる基質その他の条件により異なるが、-20ないし200℃、好ましくは0ないし100℃である。反応時間は30分ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

得られた化合物 [XVI] は上記の（方法D）記載と同様の方法により種々の硫黄

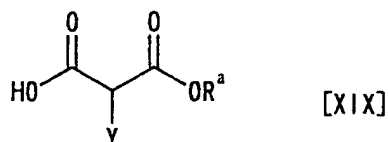


求核剤と反応させ化合物 [I] で表される化合物中、 $R^1$  が H でない化合物またはその塩および脱保護して化合物 [I] で表される化合物中、 $R^1$  が H である化合物またはその塩を製造することができる。

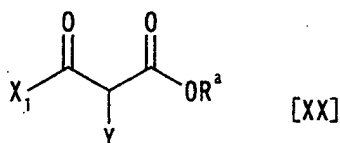
また、式 (XVII) で表される化合物またはその塩は、例えば、式



(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩と式



(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩または式



(式中、 $X_1$  はハロゲン原子を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩を反応させアミド体とし、続いて塩基処理することによって製造することができる。

$X_1$  で表されるハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられる。

本反応においては、化合物 [XVIII] またはその塩と化合物 [XIX] またはその塩を縮合剤で縮合するか、その酸ハライドである化合物 [XX] またはその塩を塩基存在下反応することによりアミド体を製造することができる。前者については上記の (方法E) で述べた方法と同様である。

後者の反応は化合物 [X V I I I] またはその塩 1 モルに対し化合物 [X X] またはその塩 1 ないし 5 モル、好ましくは 1 ないし 2 モルを用いる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸セシウムなどのセシウム塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシド、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなどが用いられる。用いられる塩基の量は化合物 [X V I I I] またはその塩 1 モルに対して 1 ないし 10 モル、好ましくは 1 ないし 5 モルである。例えばピリジンなど塩基の種類によっては溶媒として用いることもある。

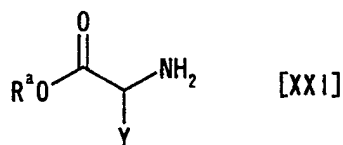
反応溶媒はジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などである。反応温度は用いられる化合物 [X V I I I] またはその塩やその他の条件により異なるが、-20 ないし 200℃、好ましくは 0 ないし 100℃である。反応時間は 5 分ないし 48 時間、好ましくは 5 分ないし 24 時間である。

得られたアミド体を塩基処理して化合物 [X V I I] またはその塩を製造することができる。

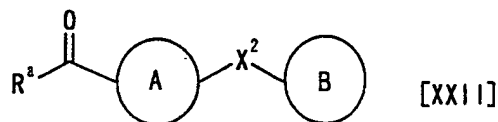
本反応はアミド体 1 モルに対し塩基 1 ないし 3 モル、好ましくは 1 ないし 2 モルを使用する。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸セシウムなどのセシウム塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水

- 素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシドなどが用いられる。反応溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。
- 反応温度は用いるアミド体やその他の条件により異なるが、 $-20$ ないし $20$ ℃、好ましくは $0$ ないし $100$ ℃である。反応時間は $5$ 分ないし $48$ 時間、好ましくは $10$ 分ないし $5$ 時間である。

また、式 (XVII) で表される化合物またはその塩は、例えば、式



(式中、Yは前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩と式



- (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

化合物 [XVII] またはその塩は、化合物 [XXI] またはその塩とカルボニル化合物 [XXII] からイミン体を系中で調製し、これを適当な還元剤で還元して製造することができる。

- 還元剤としては例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが好適である。

本反応では化合物 [XXI] またはその塩  $1$  モルに対しカルボニル化合物

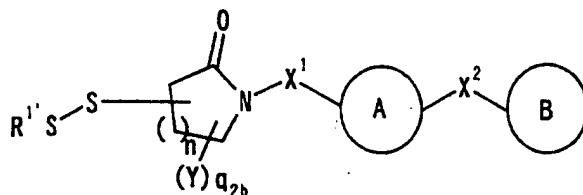
- [XXII] 1ないし5モル、好ましくは1ないし2モル、還元剤0.5ないし10モル、好ましくは0.5ないし3モルを使用する。反応溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、
- 5 クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などである。

- イミン調製時にはモルキュラージーブスなどによる脱水条件や酸の添加が反応の進行を加速する。この時用いられる酸としては酢酸、トリフルオロ酢酸などが
- 10 好適である。イミン調製における反応温度は用いる[XXI]で表される化合物またはその塩やその他の条件により異なるが、0ないし200℃、好ましくは0ないし150℃である。反応時間は30分ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

- また還元反応における反応温度は-20ないし150℃、好ましくは0ないし
- 15 100℃である。反応時間は30分ないし24時間、好ましくは30分ないし12時間である。

化合物[XXI]はおもに市販のアミノ酸誘導体などが用いられ、化合物[XXII]は方法Nにより製造されたもの、あるいは市販のものが用いられる。

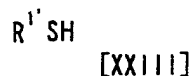
(方法H) 本発明の化合物(I)に包含される式



[If]

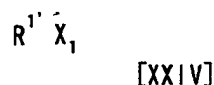
20

(式中、R¹は置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩は、例えば、式



(式中、 $\text{R}^1$ は上記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩と、  
上記の式(IX)で表される化合物またはその塩を上記の(方法C)記載と同様の  
方法または自公知の方法により反応させて製造することができる。

- 5      また、式(XXIII)で表される化合物またはその塩は、市販のものある  
いは例えば、式



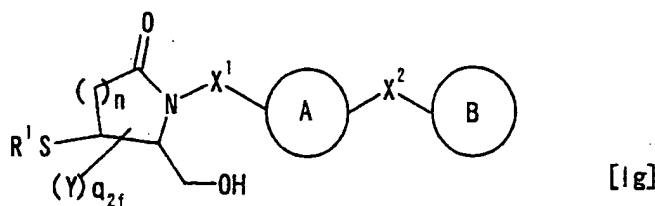
- (式中、各記号は上記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩から文  
献既知の方法(例えば、オーガニック ケミストリー オブ バイバレント  
10      サルファー Vol 1 p 3 2 (Chem. Publ. Co. New York)、オーガニック フ  
    ァンクショナル グループ プレパレーションズ 1 (アカデミック社)など  
    に示された方法)に準じて製造することができる。

$\text{R}^1$ で表される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、上  
記 $\text{R}^1$ で表される「置換されていてもよい炭化水素基」と同意義を示す。

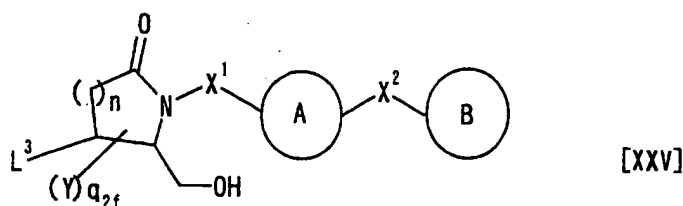
- 15       $\text{R}^1$ で表される「アシル基」としては、例えば、上記 $\text{R}^1$ で表される「アシル  
    基」と同意義を示す。

$\text{R}^1$ で表される「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、上記  
 $\text{R}^1$ で表される「置換されていてもよい複素環基」と同意義を示す。

(方法I) 本発明の化合物(I)に包含される式



(式中、 $q_{2f}$ は0ないし $2n+2$ を示し、その他の各記号は前記と同意義を  
示す)で表される化合物またはその塩は、例えば、式

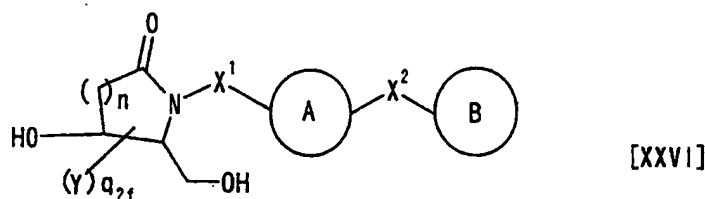


(式中、 $L^3$ は脱離基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩と $R^1SH$  ( $R^1$ は前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩を求核反応させることにより製造することができる。

- 5  $L^3$ で表される脱離基としては、例えば、上記 $L^1$ で示される脱離基と同様のものなどがあげられる。

該反応は上記の(方法G)と同様の方法に準じて行うことができる。

また、式(XXV)で表される化合物またはその塩は、例えば、式



- 10 (式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩の2級ヒドロキシ基を脱離基に変換することにより製造することができる。

本反応においては、まず化合物[XXVI]またはその塩の1級ヒドロキシ基を保護し、保護中間体を製造する。

- 15 本反応に使用される保護基としては一般に使用されるヒドロキシ基の保護基がすべて用いられるが、同時に2級ヒドロキシ基が存在するために立体障害の大きいトリフェニルメチル基、ジフェニルメチル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基などが好適である。反応ではこれらの置換基を有するハロゲン化物、たとえばトリフェニルメチルクロリドなどを塩基存在下化合物[XXVI]またはその塩と縮合し保護中間体を製造する。

- 20 本反応では化合物[XXVI]またはその塩1モルに対してハライド1ないし5モル、好ましくは1ないし3モル、塩基1ないし10モル、好ましくは1ない

し5モルを使用する。

- 塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸セシウムなどのセシウム塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシド、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなどが用いられる。

- 10 反応溶媒はジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。

- 15 反応温度は用いる基質やその他の条件により異なるが、-20ないし200℃、好ましくは0ないし100℃である。反応時間は1ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

得られた中間体は上記の（方法G）と同様の方法で2級ヒドロキシ基を脱離基に変換する事ができる。

- 20 得られた活性中間体を脱保護して化合物〔XXV〕またはその塩を製造することができる。

- 本反応では酸性条件下もしくは接触水素添加で脱保護を行う。接触水素添加による方法で使用される触媒としては、たとえば白金黒、酸化白金、白金炭素などの白金触媒、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム硫酸バリウム、パラジウム炭素などのパラジウム触媒、還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル、漆原ニッケルなどのニッケル触媒などが挙げられる。

25 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル

類、酢酸エチルなどのエステル類などが好んで使用される。

反応温度は0℃ないし200℃、好ましくは20℃ないし110℃で行なわれる。反応時間は通常0.5ないし48時間、好ましくは1ないし16時間である。反応は通常常圧下に行なわれるが必要により加圧下(3ないし10気圧)に行なわれる。

5

触媒の使用量は触媒の種類により異なるが、通常活性中間体またはその塩に対して0.1ないし20% (w/w) である。

酸性条件下の脱保護反応は用いられる酸としては塩酸、硫酸、硝酸などの無機酸、ぎ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの一般的有機酸、あるいはルイス酸などがある。

10

反応溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類あるいは水などが用いられる。

15

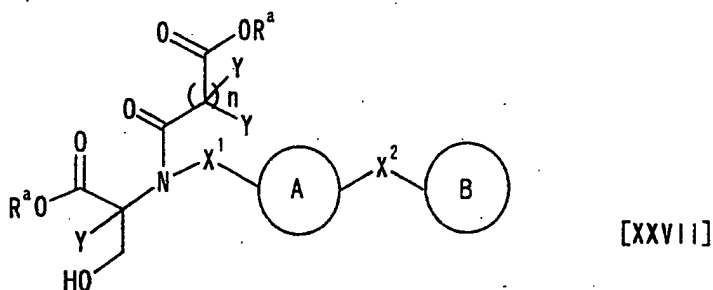
本反応は活性中間体1モルに対して1ないし10.0モル、好ましくは1ないし10モルの上記酸を使用して行われる。また酸の種類によっては溶媒として用いられる。

20

反応温度は用いられる基質やその他の条件により異なるが、-20ないし200℃、好ましくは0ないし100℃である。反応時間は5分ないし24時間、好ましくは5分ないし10時間である。

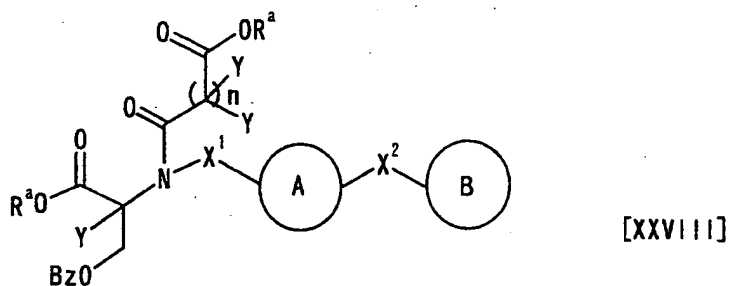
式 (XXVI) で表される化合物またはその塩は、例えば、式





(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩を上記の製法(G)と同様の反応または自体公知の反応に付して製造することができる。

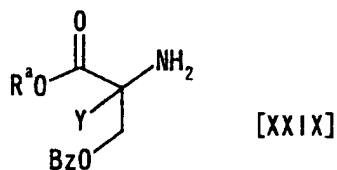
- 5 式(XXVII)で表される化合物またはその塩は、例えば、式



(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩を脱保護反応に付すことによって製造することができる。

- 10 本反応は種々の方法により実施されるが、たとえば前述の接触水素添加と同様の方法により還元する方法が好んで用いられる。

式(XXVIII)で表される化合物またはその塩は、例えば、式

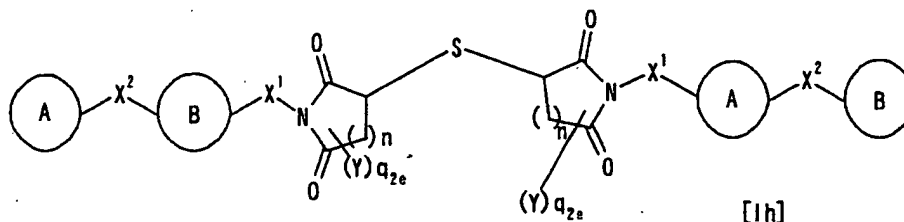


(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩を上記の製法(G)と同様の反応および自体公知の反応に付して製造することができる。

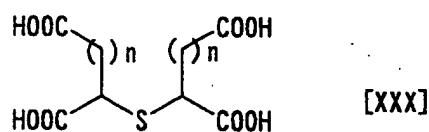
る。

化合物 [XXIX] は、例えばセリンなど市販のアミノ酸誘導体がおもに用いられる。

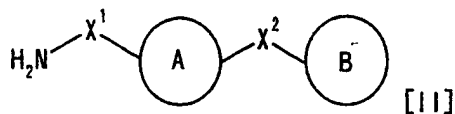
(方法 J) 本発明の化合物 (I) に包含される式



(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩は、例えば、式



(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩と、式



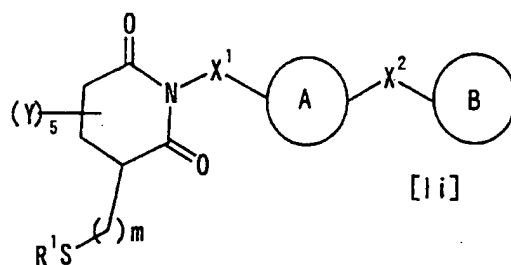
(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩を反応させることによって製造することができる。

本反応は上記の (方法 A) に記載の方法またはそれに準じた方法により行うことができる。

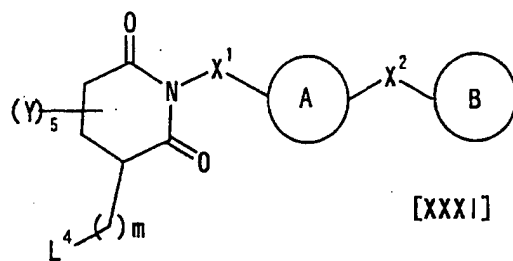
15 化合物 [XXX] は、例えば市販のチオジコハク酸などが用いられる。

(方法 K) 本発明の化合物 (I) に包含される式

69



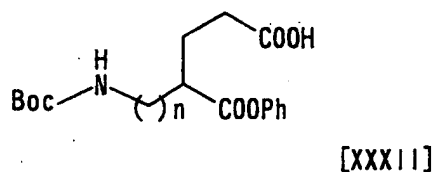
(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩は、例えば、式



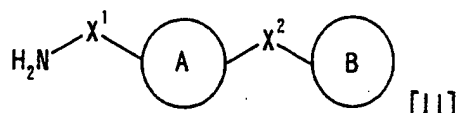
- 5 (式中、L<sup>4</sup>は脱離基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩と R<sup>1</sup>SH (R<sup>1</sup>は上記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩を反応させることにより製造することができる。

L<sup>4</sup>で表される脱離基としては、例えば、上記 L<sup>1</sup>で表される脱離基と同様のものなどがあげられる。

- 10 本反応は上述の(方法G)記載と同様の方法により行うことができる。  
また、上記式 (XXXI) で表される化合物またはその塩は、例えば、式



で表される化合物またはその塩と式



(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩を反応させイミド体とした後、保護基を脱保護してアミノ体、アミノ基をハロゲンに変換して製造することができる。

- 5    本反応では、まず化合物 [XXXI I] またはその塩と化合物 [II] またはその塩を上記の(方法E)記載と同様の方法により縮合しイミド体を製造する。この工程では環化も同時に進行する。

得られたイミド体の脱保護を行ってアミノ体またはその塩を製造することができる。この反応はイミド体 1 g を 10 倍容量の適当な有機酸溶媒中もしくは無機酸水溶液中あるいは混液中で行われる。有機酸としてはトリフルオロ酢酸などが好適である。また無機酸としては塩酸、硫酸などが用いられる。

10

反応温度は $-20$ ないし $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20$ ないし $50^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は1分ないし24時間、好ましくは1分ないし12時間である。

得られたアミノ体またはその塩を文献既知の方法例えば、ヘテロサイクルズ 24 (5) 1331 (1986)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー 58 (5) 1159 (1993) に記載の方法でハロゲンに置換して化合物 [XXXI] を製造することができる。

15

本反応ではアミノ体またはその塩 1 モルに対してハロゲン酸 1 ないし 100 モル存在下、亜硝酸ナトリウムなどのジアゾ化剤を 1 ないし 10 モル、好ましくは 1 ないし 3 モル反応させる。ハロゲン酸としては塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素などが好ましい。

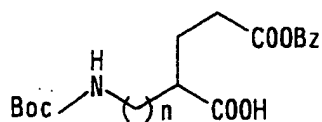
20

反応溶媒はアセトニトリルなどのニトリル類、水が好ましい。

反応温度は $-50$ ないし $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20$ ないし $50^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は30分ないし24時間、好ましくは30分ないし12時間である。

25    また、上記式 (XXXI I) で表される化合物またはその塩は、例えば、式

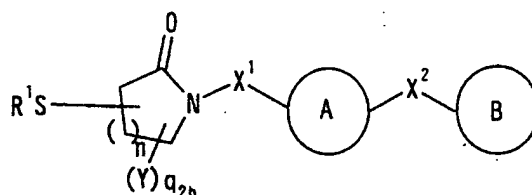
71



[XXXIII]

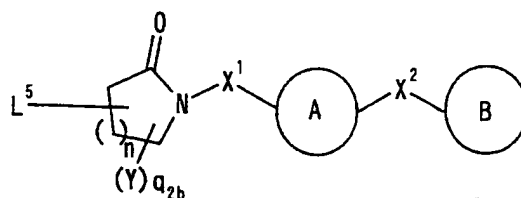
で表される化合物またはその塩から文献既知の方法(テトラヘドロン アシメトリー 6 (6) 1249 (1995))により製造することができる。  
(方法L)

- 5 本発明の化合物 (I) に包含される式



[XXXIV]

(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩は、例えば、式



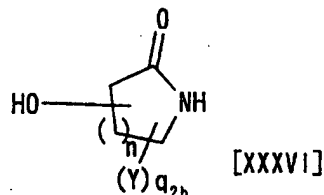
[XXXV]

- 10 (式中、 $L^5$ は脱離基を示し、各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩と  $R^1SH$  ( $R^1$ は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩を反応させることにより製造することができる。

本反応は前述の(方法G)記載の方法またはそれに準じた方法により行うことができる。

- 15  $L^5$ で表される脱離基としては、例えば、上記L 1で示される脱離基と同様のものなどがあげられる。

また、上記の (XXXV) で表される化合物またはその塩は、例えば、式



(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩と式



(IIa)

5

(式中、 $L^6$ は脱離基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す)

で表される化合物またはその塩を反応させ、ヒドロキシ基を脱離基に変換することにより製造することができる。

$L^6$ で表される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子 (例えば、塩素、臭素、ヨウ素など)、置換スルホニルオキシ (例えば、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど)、アシルオキシ (アセトキシ、ベンゾイルオキシなど)、ヘテロ環あるいはアリール基 (コハク酸イミド、ベンゾトリアゾール、キノリン、4-ニトロフェニルなど) で置換されたオキシ基などがあげられる。

化合物 [XXXVI] またはその塩は遊離のままでもよいが、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウムなどのようなアルカリ金属塩などとして反応に供してもよい。

本反応では化合物 [XXXVI] またはその塩 1 モルに対し化合物 [IIa] またはその塩 1 ないし 10 モル、好ましくは 1 ないし 5 モルを反応させる。

通常、反応は溶媒中で行われる。溶媒としては、たとえばジクロロメタン、クロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル等のニトリル類、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホロアミドなどが用いられる。

20

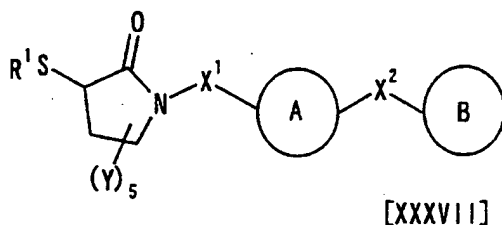
塩基の添加は、反応を有利に進める。このような塩基としては、たとえば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどが用いられる。

- 5 塩基の量は、用いられる化合物および溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常化合物 [XXXV I] またはその塩 1 モルに対し 1 ないし 10 モル、好ましくは 1 ないし 5 モルである。反応温度は約  $-50$  ないし  $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $-20$  ないし  $150^{\circ}\text{C}$  の範囲で行われる。反応時間は化合物の種類、反応温度などによって異なるが、1 ないし 72 時間、好ましくは 1 ないし 24 時間である。

- 10 また、化合物 [XXXVI] は、市販のヒドロキシ基が置換した 5 員環および 6 員環アミド、例えば (S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン、(R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - オン (共にダイソー株)、3 - ヒドロキシーペリジン - 2 - オン (アルドリッチ社) などや文献既知の方法、例えばシンセシス 614 (1978)、テトラヘドロン アシンメトリー 3 (11) 14 31 (1992) などにより製造したものを用いることができる。

15 また化合物 [IIa] は市販のもの、あるいは方法 N により製造したものなどが用いられる。

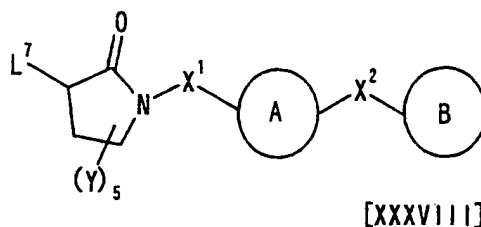
(方法 M) 本発明の化合物 (I) に包含される式



20

(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される化合物またはその塩は、例えば、式

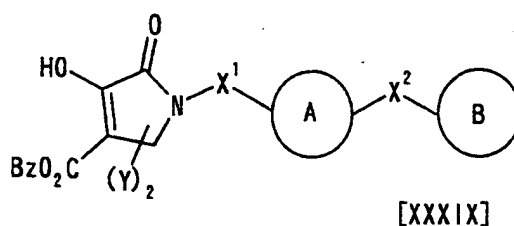
74



(式中、 $L^7$ は脱離基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩から上記の方法Gと同様の方法で製造することができる。

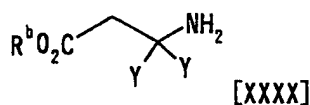
- 5 上記 $L^7$ で表される脱離基としては、例えば、上記 $L^1$ で表される脱離基と同様のものなどがあげられる。

また、上述の式[XXXVII]で表される化合物またはその塩は、例えば、式



- 10 (式中、Bzはベンジル基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩を自体公知の接触水素添加(例えば、上記の方法Iと同様)に付し、飽和のヒドロキシ体とし、これを脱離基に変換することにより製造することができる。

- 15 また、上記の化合物[XXXIX]またはその塩は、文献法(ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー 75 3413(1953))の方法に準じて製造することができる。例えば、式





(式中、R<sup>b</sup>は置換されていてもよい炭化水素基を示し、Yは前記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩から上記の方法Gと同様の方法で還元アミノ体を製造し、得られたアミノ体とシュウ酸ジエステル誘導体を塩基存在下反応させることにより製造することができる。

- 5        R<sup>b</sup>で表される置換されていてもよい炭化水素基としては、例えば、上記R<sup>1</sup>で表される置換されていてもよい炭化水素基と同様のものが用いられるが、特にベンジル基などが好ましく用いられる。

本反応では還元アミノ体1モルに対しシュウ酸ジエステルおよび塩基を1ないし3モル、好ましくは1ないし2モル使用する。

- 10       シュウ酸ジエステル誘導体は種々可能であるが接触水素添加で脱保護できるベンジル誘導体が好適である。

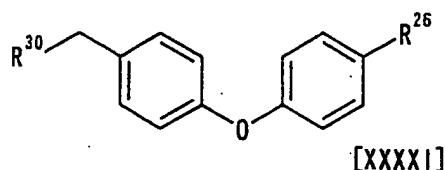
- 塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸セシウムなどのセシウム塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシド、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなどが用いられる。
- 15

- 反応溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類あるいは水などが用いられる。
- 20

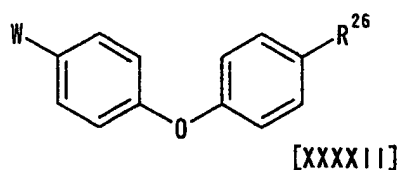
- 25       反応温度は用いる基質やその他の条件により異なるが0ないし200℃、好ましくは0ないし150℃である。反応時間は1ないし24時間、好ましくは1ないし12時間である。

(方法N)

上記の式 [I I] もしくは [IIa] で表される化合物またはその塩に包含される式



- 5 (式中、 $R^{26}$ は上記式 [I] 中、B環の置換基と同意義を示し、 $R^{30}$ はアミノ基またはハロゲンを示す) で表される化合物またはその塩は、例えば、式



- (式中、 $R^{26}$ は前記と同意義を示し、Wはシアノ基またはアルデヒド基を示す) で表される化合物またはその塩を自体公知の還元反応もしくはハロゲン化  
10 反応に付すことにより製造することができる。

- 化合物 [XXXXII]はWがニトリルの場合、公知の方法例えば新実験化学講座  
15 15 酸化と還元 (丸善) に記載されているような適当な還元剤で還元し、ベンジルアミン体 [XXXXI]とした。還元剤としては水素化アルミニウムリチウムなどの水素化金属化合物をはじめとして一般的なニトリル還元試薬が使用される。

この反応では化合物 [XXXXII] 1 モルに対し還元剤0.5ないし3モル、好ましくは0.5ないし1モル使用する。

反応溶媒はジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類が用いられる。

- 20 反応温度は-50ないし100℃、好ましくは0ないし80℃である。反応時間は0.5時間ないし24時間、好ましくは0.5時間ないし12時間である。

化合物 [XXXXII] は W がアルデヒドの場合は公知の方法例えば実験化学講座 20 (丸善)、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー 81 475 (1959) に記載の方法と同様にヒドロキシルアミンでオキシムとした後、適当な還元剤により還元しベンジルアミン体 [XXXXI] とした。

- 5      オキシム調製はアルデヒド 1 モルに対しヒドロキシルアミン 1 ないし 3 モル、好ましくは 1 ないし 2 モルを使用する。また本反応は塩基の添加により反応が促進される。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、ナ
- 10      トリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシド、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなどが用いられる。用いる量はアルデヒド 1 モルに対し 1 ないし 5 モル、好ましくは 1 ないし 3 モルである。

- 15      反応溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類あるいは水などが用いられる。反応温度は 0 ないし 200℃、好ましくは 0 ないし 150℃、反応時間は 1 ないし 48 時間、好ましくは 1 ないし 24 時間である。

- 20      還元剤は新実験化学講座 15 酸化と還元 (丸善) に記載されているように、接触水素添加、水素化アルミニウムリチウムなどの水素化金属化合物など一般的なオキシム還元試薬が使用できる。反応条件はニトリル還元時と同様である。

- 25      また W がアルデヒドの場合、適当な還元剤で還元しヒドロキシ体とした後、適当なハロゲン化剤でヒドロキシ基をハロゲン化し、ベンジルハライド [XXXXI] とした。還元剤は新実験化学講座 15 酸化と還元に記載されているような一般的なアルデヒド還元試薬例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどが好適である。反応条件は上記ニトリル類と同様である。

78.

ハロゲン化剤としてはチオニルクロリド、チオニルブロミド、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リンなどの無機酸ハロゲン化物、塩化水素酸、臭化水素酸などのハロゲン化水素酸を用いることができる。

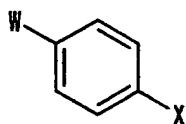
5 本反応ではアルコール1モルに対しハロゲン化剤1ないし3モル、好ましくは1ないし1.5モル使用する。

本反応は塩基の添加により反応が促進される。塩基としてはトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンが用いられる。

10 反応溶媒はジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類が用いられる。

反応温度は $-50$ ないし $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20$ ないし $50^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は30分ないし24時間、好ましくは30分ないし10時間である。

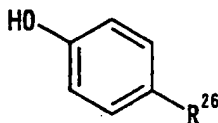
また、上記の化合物 [XXXX I I] は、市販のもの、または例えば、式



[XXXX I I]

15

(式中、Wは上記と同意義を示し、Xはハロゲン原子を示す)で表される化合物またはその塩と式



[XXXX I V]

20 (式中、 $R^{26}$ は上記と同意義を示す)で表される化合物またはその塩から自体公知の文献法((ジャーナル オブ オーガニックケミストリー 59 (18) 5414 (1994)、バイオオーガニック アンド メディシナルケ

ミストリー 6 15 (1998)) もしくはこれに準ずる方法で製造したものを用いることができる。

5 以上の方法で化合物(I)が遊離の状態を得られる時は、常法に従って、例えば無機酸(例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸など)、有機酸(例えばメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸など)、無機塩基(例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウムまたはアンモニウムなど)または有機塩基(例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、  
10 トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンまたはN,N'-ジベンジルエチレンジアミンなど)などとの塩とすることもでき、化合物(I)が塩の形で得られる時は、常法に従って、遊離形または他の塩に変換することもできる。

15 以上の方法で得られる化合物(I)またはその塩は、それ自体公知の分離精製手段(例えば濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など)を用いることにより精製、採取することができる。

20 本願化合物(I)の原料化合物である化合物は塩を形成していてもよく、これらの塩としては、例えば無機酸(例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など)との塩、あるいは有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、シュウ酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など)との塩などが用いられる。さらにこれらの化合物が-COOHなどの酸性基を有している場合、無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属、アンモニアなど)または有機塩基(例えばトリエチルアミンなどのトリ-C<sub>1-3</sub>アルキルアミンなど)と塩を形成してもよい。

25 また、前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要

に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど）、フェニルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル-オキシカルボニル（例えば、メ  
5 トキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル（例えば、ベンズオキシカルボニルなど）、 $C_{7-10}$ アラルキル-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、メチルカルボニル、エ  
10 チルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これ  
15 らの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、 $C_{7-10}$ アラルキル（例えば、ベンジルな  
20 ど）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル（例えば、ベンズオキシカルボニルなど）、 $C_{7-10}$ アラルキル-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置  
25 換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $C_{7-10}$ アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置

換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法が  
用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラ  
ジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウム  
5 フルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

本発明の化合物(I)またはその塩は優れたMMP阻害作用、特にMMP-  
13阻害作用を有する。

また、本発明の化合物(I)またはその塩は、毒性が低く、安全である。

従って、優れたMMP阻害作用、特にMMP-13阻害作用を有する本発明  
10 の化合物(I)またはその塩は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムス  
ター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど)に対する、変形  
関節症、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、癌、歯周病、角膜潰瘍、病的骨吸収(ペ  
ージェット病など)、腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、自己免疫疾患(クロ  
ーン病、シェーグレン病など)、癌転移、避妊などの安全な予防、治療薬とし  
15 て有用である。

本発明の化合物(I)またはその塩を含む製剤は、散剤、顆粒剤、錠剤、カ  
プセル剤などの固形製剤、シロップ剤、乳剤、注射剤などの液剤のいずれであ  
ってもよい。

本発明の予防・治療用製剤は、製剤の形態に応じて、例えば、混和、混練、  
20 造粒、打錠、コーティング、滅菌処理、乳化などの慣用の方法で製造できる。  
なお、製剤の製造に関して、例えば日本薬局法製剤総則の各項などを参照でき  
る。

本発明の製剤において、化合物(I)またはその塩の含有量は、製剤の形態  
によって相違するが、通常、製剤全体に対して0.01~100重量%、好ま  
25 しくは0.1~50重量%、さらに好ましくは0.5~20重量%程度である。

本発明の化合物(I)またはその塩を前記の医薬品として用いる場合、その  
まま、或いは適宜の薬理学的に許容され得る担体、例えば、賦形剤(例えば、

デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど）、結合剤（例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムタルクなど）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルクなど）、希釈剤（例えば、注射用水、生理食塩水など）、必要に応じて添加剤（安定剤、保存剤、着色剤、香料、溶解助剤、乳化剤、緩衝剤、等張化剤など）などと常法により混合し、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの固形剤または注射剤などの液剤の形態で経口的または非経口的に投与することができる。投与量は化合物（I）または薬学上許容可能なその塩の種類、投与ルート、症状、患者の年齢などによっても異なるが、例えば、変形性関節症の成人患者に経口的に投与する場合、1日当たり体重1kgあたり化合物（I）またはその塩として約0.005～50mg、好ましくは約0.05～10mg、さらに好ましくは約0.2～4mgを1～3回に分割投与できる。

15

発明を実施するための最良の形態

実施例

以下に、実施例および参考例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

20

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、TLC（Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー）による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク（Merck）社製の60F<sub>254</sub>を用いた。また、検出にはUV検出器あるいはリンモリブデン酸による呈色反応を採用した。カラムクロマトグラフィー用のシリカゲルとしては、メルク社製のシリカゲル60（70-230メッシュ）を用いた。分取TLCプレートとしては、メルク社製の60F<sub>254</sub>を用いた。高速液体クロマトグラフィー

25



のカラムとしては、YMC Pack ODS SH-343-5あるいはYMC Pack ODS S-363 I-15（ワイエムシー社製）を用いた。室温とあるのは通常約10℃から35℃の温度を意味する。

5 NMR（核磁気共鳴）スペクトルはバリアン Gemini-200型スペクトロメーター（<sup>1</sup>H-NMR:200MHz）あるいはブルカー DPX-300型スペクトロメーター（<sup>1</sup>H-NMR:300MHz）を用いて測定した。内部基準としてテトラメチルシランを用い、全δ値をppmで示した。また、本明細書の略号は以下の通りである。

CDC1<sub>3</sub>:重クロロホルム, DMSO-d<sub>6</sub>:重ジメチルスルホキシド, Hz:ヘルツ, J:カップリング定数, m:マルチプレット, q:クワルテット, t:  
10 トリプレット, d:ダブルット, s:シングレット, br:ブロード, dd:ダブルダブルット, dq:ダブルクワルテット。

実施例1 3-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン

4-フェノキシベンジルアミン塩酸塩0.50g(2.1mmol)をクロロホルム50mlに溶  
15 解し、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、クロロホルムを減圧下濃縮し、残留物にトルエン50ml、チオりんご酸0.38g(2.6mmol)を加え、5時間脱水加熱還流した。トルエンを濃縮後、残留物に酢酸50mlを加えて一晩加熱還流し、反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出、濃縮乾固して3-メルカプト  
20 -1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン0.21g(収率32%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDC1<sub>3</sub>)

δ:7.40-6.90(9H, m), 4.70(1H, d, J=14.0Hz), 4.58(1H, d, J=14.0Hz),  
3.95-3.86(1H, m), 3.17(1H, dd, J=18.6, 9.0Hz),  
25 2.57(1H, dd, J=18.6, 4.2Hz), 2.56(1H, d, J=4.6Hz)

実施例2 3-エチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン

(1) 4-フェノキシベンジルアミン5.90g(29.6mmol)、無水マレイン酸2.94g(30mmol)を酢酸50mlに溶解し、130℃で一晩攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出、濃縮乾固して4-フェノキシベンジルマレイミド2.60g(収率32%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.40-6.90(9H, m), 6.71(2H, s), 4.65(2H, s)

(2) 4-フェノキシベンジルマレイミド0.10g(0.36mmol)をエタノール10mlに溶解し、エチルメルカプタン0.040g(0.43mmol)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出、濃縮乾固して3-エチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン0.10g(収率82%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.40-6.90(9H, m), 4.68(1H, d, J=14.0Hz), 4.60(1H, d, J=14.0Hz),

3.75(1H, dd, J=9.0, 3.7Hz), 3.15(1H, dd, J=18.0, 9.0Hz),

2.95-2.65(2H, m), 2.54(1H, dd, J=18.0, 3.7Hz), 1.29(3H, t, J=7.4Hz)

実施例3 3-[2-(エトキシカルボニル)エチルチオ]-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン

実施例2と同様の方法により、4-フェノキシベンジルマレイミド0.10g(0.36mmol)、3-メルカプトプロピオン酸エチル0.06g(0.43mmol)から油状の3-[2-(エトキシカルボニル)エチルチオ]-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン0.14g(収率95%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.40-6.90(9H, m), 4.68(1H, d, J=14.0Hz), 4.60(1H, d, J=14.0Hz), 4.16

(2H, q, J=7.1Hz), 3.80(1H, dd, J=10.0, 3.8Hz), 3.26-2.94(3H, m), 2.68

(2H, t, J=6.0Hz), 2.51(1H, dd, J=18.0, 4.0Hz), 1.26(3H, t, J=7.2Hz)

実施例4 3-ベンジルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5

# ージオン

実施例 2 と同様の方法により、4-フェノキシベンジルマレイミド  
0.28g(1.0mmol)とベンジルメルカプタン0.12g(1.0mmol)から3-ベンジルチオ-  
1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2,5-ジオン0.42gをほぼ定量的に  
5 無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.39-7.25(9H, m), 7.10(1H, m), 7.02-6.91(4H, m),

4.66(1H, d, J=14.1Hz), 4.60(1H, d, J=14.1Hz),

4.20(1H, d, J=13.5Hz), 3.84(1H, d, J=13.5Hz),

10 3.51(1H, dd, J=9.2, 3.8Hz), 2.97(1H, dd, J=18.8, 9.2Hz),

2.41(1H, dd, J=18.8, 3.8Hz)

実施例 5 3-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2,5-  
ージオン

S-アセチルメルカプトコハク酸無水物1.00g(5.70mmol, アルドリッチ社製)を  
15 酢酸30mlに溶解し、4-フェノキシベンジルアミン塩酸塩1.20g(5.70mmol)とトリ  
エチルアミン795μl(5.70mmol)を加え、100℃で14時間加熱攪拌した。反応液  
を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで3回精製し  
(溶出溶媒 酢酸エチル:ヘキサン(20:80)、クロロホルムおよび酢酸エチル:ヘ  
キシサン(20:80))、目的とする画分を減圧下で濃縮して3-アセチルチオ-1-(  
20 4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2,5-ジオン0.80g(収率40%)を黄色油状  
物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.37(2H, d, J=8.5Hz), 7.32(2H, d, J=7.6Hz), 7.11(1H, t, J=7.6Hz),

7.00(2H, d, J=8.5Hz), 6.94(2H, d, J=8.5Hz), 4.72(1H, d, J=14.1Hz),

25 4.65(1H, d, J=14.1Hz), 4.23(1H, dd, J=9.6, 5.6Hz),

3.25(1H, dd, J=18.5, 9.6Hz), 2.72(1H, dd, J=18.5, 5.6Hz),

2.39(3H, s)

実施例6 3-ベンゾイルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン

実施例2と同様の方法により、4-フェノキシベンジルマレイミド 1.00g(3.60mmol)とチオ安息香酸0.50g(3.60mmol)から3-ベンゾイルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン0.87g(収率58%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.91(2H, d, J=7.4Hz), 7.62(1H, dd, J=7.6, 7.6Hz),  
7.47(2H, dd, J=7.7, 7.6Hz), 7.41(2H, d, J=8.5Hz),  
10 7.33(2H, dd, J=7.7, 7.6Hz), 7.11(1H, dd, J=7.6, 7.4Hz),  
7.01(2H, d, J=8.5Hz), 6.95(2H, d, J=8.5Hz), 4.78(1H, d, J=14.1Hz),  
4.70(1H, d, J=14.1Hz), 4.41(1H, dd, J=9.5, 5.5Hz),  
3.34(1H, dd, J=18.5, 9.5Hz), 2.84(1H, dd, J=18.5, 5.5Hz)

実施例7 3-アセチルチオ-4-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン

(1) 2-アミノ-3-メチルコハク酸3.00g(シグマ社製、20.4mmol)を2.5N臭化水素酸163mlに溶解後、-10℃に冷却し、臭化カリウム7.28g(61.2mmol)を加え、攪拌しながら亜硝酸ナトリウム3.52g(51.0mmol)を1.5時間かけて添加し、さらに-5℃で1.5時間攪拌した。塩化ナトリウムを加えた後、酢酸エチルで5回抽出し、  
20 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮乾固後エタノール100mlに溶解し、濃硫酸1.00mlを加え、10時間加熱還流した。濃縮後酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(95:5)で溶出、濃縮して2-プロモ-3-メチルコハク酸ジエチル4.53g(収率83%)を無色油状物として得た。

25

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.44(1H, d, J=9.4Hz), 4.23(2H, m), 4.16(2H, q, J=7.2Hz),

3. 12 (1H, dq, J=9. 4, 7. 2Hz), 1. 40 (3H, d, J=7. 2Hz), 1. 29 (3H, t, J=7. 2Hz),  
1. 25 (3H, t, J=7. 2Hz)

- (2) 2-ブロモ-3-メチルこはく酸ジエチル2. 27g(8. 49mmol)をエタノール  
110mlに溶解し、チオ酢酸カリウム1. 45g(12. 7mmol)を加え、50℃で2時間攪拌後  
5 、さらにチオ酢酸カリウム0. 49g (4. 25mmol)を加え、50℃で1時間攪拌した。反  
応液を濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ  
ウムで乾燥した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン  
：酢酸エチル (90:10-80:20) で溶出し、濃縮乾固して2-アセチルチオ-3-メ  
チルこはく酸ジエチル1. 80g(収率80%)を無色油状物として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 4. 56 (1H, d, J=5. 7Hz), 4. 17 (4H, m), 3. 24 (1H, dq, J=5. 7, 7. 2Hz),  
2. 39 (3H, s), 1. 26 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 26 (3H, d, J=7. 2Hz),  
1. 26 (3H, t, J=7. 2Hz)

- (3) 2-アセチルチオ-3-メチルこはく酸ジエチル1. 80g(6. 86mmol)を酢酸  
15 20. 0ml、濃塩酸20. 0mlに溶解し、100℃で1. 5時間攪拌した。反応液を濃縮後、ト  
ルエンを加え濃縮、エーテル-ヘキサンから粉末化し、2-メルカプト-3-メ  
チルこはく酸1. 00g(収率89%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 3. 42 (1H, m), 3. 13 (1H, m), 2. 71 (1H, m), 1. 15 (3H, d, J=7. 2Hz)

- 20 (4) 2-メルカプト-3-メチルこはく酸0. 950g(5. 79mmol)を無水酢酸  
15. 0mlに溶解し、100℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、トルエンを加え濃縮  
乾固し、3-アセチルチオ-4-メチル無水こはく酸0. 963g(収率88%)を無色油状  
物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

25 δ : 3. 93 (1H, d, J=8. 3Hz), 3. 17 (1H, m), 2. 44 (3H, s), 1. 49 (3H, d, J=7. 2Hz)

- (5) 3-アセチルチオ-4-メチル無水こはく酸0. 930g (4. 94mmol)をジク  
ロロメタン25. 0mlに溶解後、4-フェノキシベンジルアミン塩酸塩1. 16g

- (4.94mmol)、トリエチルアミン1.03ml(7.41mmol)を加え室温で2時間攪拌後、反応液を濃縮乾固した。残留物を無水酢酸15.0mlに溶解後、酢酸ナトリウム1.00gを加え100℃で20分攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(75:25)で溶出、濃縮乾固し、3-アセチルチオ-4-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン0.491g(収率27%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ: 7.35(4H, m), 7.11(1H, m), 7.00(2H, m), 6.94(2H, d, J=8.7Hz),  
 4.72(1H, d, J=14.1Hz), 4.63(1H, d, J=14.1Hz), 3.85(1H, d, J=6.4Hz),  
 2.85(1H, m), 2.40(3H, s), 1.40(3H, d, J=7.2Hz)

実施例8 3-メルカプト-4-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン

- 実施例7で得られた3-アセチルチオ-4-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)-ピロリジン-2, 5-ジオン0.360g(0.974mmol)を酢酸20.0ml、濃塩酸10.0mlに溶解後、100℃で30分攪拌した。反応液にトルエンを加え濃縮乾固した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(80:20)で溶出、濃縮乾固し、3-メルカプト-4-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)-ピロリジン-2, 5-ジオン0.208g(収率65%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ: 7.33(4H, m), 7.11(1H, m), 7.00(2H, m), 6.93(2H, d, J=8.3Hz),  
 4.67(1H, d, J=13.9Hz), 4.61(1H, d, J=13.9Hz),  
 3.48(1H, dd, J=5.3, 5.3Hz), 2.67(1H, dq, J=5.3, 7.2Hz),  
 2.44(1H, d, J=5.3Hz), 1.41(3H, d, J=7.2Hz)

- 実施例9 3-ヒドロキシ-4-[2-(メトキシカルボニル)エチルチオ]-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン

(1) シス-エポキシこはく酸10.0g(75.7mmol, 東京化成工業社製)をエタノ

ール200mlに溶解後、濃硫酸2.00mlを加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固しジエチルエステル体13.5g(収率95%)を無色油状物として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.27(4H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.70(2H, s), 1.31(6H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )

(2) 得られたジエチルエステル体4.00g(21.30mmol)をエタノール200mlに溶解後、1N水酸化ナトリウム水溶液21.30ml(21.30mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和食塩水を加え、1N塩酸でpH 2.0に調整後、酢酸エチルで  
10 5回抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮乾固してエチル-ハイドロゲン-シス-エポキシこはく酸1.92g(収率56%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.32(2H, m), 3.80(1H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.76(1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 1.33(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )

15 (3) エチル-ハイドロゲン-シス-エポキシこはく酸0.679g(4.24mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド20.0mlに溶解後、4-フェノキシベンジルアミン0.845g(4.24mmol)、シアノりん酸ジエチル0.634ml(4.24mmol)、トリエチルアミン0.591ml(4.24mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルに溶解し、10%くえん酸水、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗  
20 浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(70:30)で溶出、濃縮乾固し、エチル-シス-3-(4-フェノキシベンジルカルバモイル)-2-オキシラン-カルボキシレート0.870g(収率60%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

25  $\delta$ : 7.34(2H, m), 7.25(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.11(1H, m), 6.98(4H, m), 6.77(1H, m), 4.45(1H, dd,  $J=14.7, 6.4\text{Hz}$ ), 4.35(1H, dd,  $J=14.7, 5.7\text{Hz}$ ), 4.16(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.74(1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.72(1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ),

1. 25 (3H, t, J=7. 2Hz)

(4) エチルーシスー3-(4-フェノキシベンジルカルバモイル)-2-オキシラン-カルボキシレート0. 770g(2. 26mmol)をメタノール30. 0mlに溶解後、1N水酸化ナトリウム水溶液2. 49ml(2. 49mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をpH 2. 0に調整後、濃縮し酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固しシスー3-(4-フェノキシベンジルカルバモイル)-2-オキシランカルボン酸0. 650g(収率92%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 8. 54(1H, m), 7. 38(2H, m), 7. 27(2H, d, J=8. 3Hz), 7. 13(1H, m),

10 6. 98(2H, m), 6. 94(2H, d, J=8. 3Hz), 4. 29(1H, dd, J=15. 1, 6. 4Hz),

4. 23(1H, dd, J=15. 1, 5. 7Hz), 3. 79(1H, d, J=4. 9Hz), 3. 76(1H, d, J=4. 9Hz)

(5) シスー3-(4-フェノキシベンジルカルバモイル)-2-オキシランカルボン酸0. 250g(0. 80mmol)を無水酢酸5. 00mlに溶解後、酢酸ナトリウム0. 250gを加え、120℃で5分攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン: 酢酸エチル(70:30-60:40)で溶出後濃縮、ヘキサン-酢酸エチルから粉末化し、3, 4-エポキシ-1-(4-フェノキシベンジル)-ピロリジン-2, 5-ジオン0. 129g(収率55%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

20 δ: 7. 33(2H, m), 7. 26(2H, d, J=8. 3Hz), 7. 11(1H, m), 6. 99(2H, m),

6. 93(2H, d, J=8. 7Hz), 4. 54(2H, s), 4. 05(2H, s)

(6) 3, 4-エポキシ-1-(4-フェノキシベンジル)-ピロリジン-2, 5-ジオン0. 220g(0. 745mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド10. 0mlに溶解後、炭酸カリウム0. 309g(2. 24mmol)、3-メルカプトプロピオン酸メチル0. 248ml(2. 24mmol)を加え、室温で10分攪拌した。3N塩酸を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン: 酢酸エチ

25



ル (50:50) で溶出、濃縮乾固して、3-ヒドロキシ-4-[2-(メトキシカルボニル)エチルチオ]-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン0.153g(収率49%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 5     δ: 7.34(4H, m), 7.12(1H, m), 7.00(2H, m), 6.93(2H, d, J=8.3Hz),  
 4.67(1H, d, J=14.1Hz), 4.63(1H, d, J=14.1Hz), 4.46(1H, m),  
 3.78(1H, d, J=5.3Hz), 3.71(3H, s), 3.48(1H, d, J=3.0Hz), 3.09(2H, m),  
 2.75(2H, t, J=7.0Hz)

- 実施例 10     3-アセチルチオメチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリ  
 10     ジン-2, 5-ジオン

- 4-フェノキシベンジルアミン塩酸塩1.90g(8.90mmol)を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸ナトリウム水で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、トルエン100mlに溶解後、イタコン酸無水物1.00g(8.90mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。トリエチルアミン2.50ml(19.8mmol)とチオ酢酸1.30ml(19.8mmol)を加え、室温でさらに  
 15     16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水で2回、希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(10:90-50:50)で溶出した画分を濃縮し、トルエン50mlに溶解した後、無水酢酸10mlを加え、100℃で3時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、シリカゲル  
 20     カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(20:80-30:70)で溶出した画分を高速液体クロマトグラフィー(溶出溶媒: 60% アセトニトリル/0.05% トリフルオロ酢酸)で再度精製した。目的の画分を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで2回抽出した後、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を減圧下で濃縮して3-アセチルチオメチル-1-(4-フェノ  
 25     キシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン0.536g(収率16%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- $\delta$ : 7.33 (4H, m), 7.11 (1H, t,  $J=7.4$ Hz), 6.99 (2H, d,  $J=7.7$ Hz),  
 6.93 (2H, d,  $J=8.6$ Hz), 4.65 (1H, d,  $J=14.1$ Hz),  
 4.59 (1H, d,  $J=14.1$ Hz), 3.42 (1H, dd,  $J=13.4, 4.1$ Hz),  
 3.25-3.09 (2H, m), 2.83 (1H, dd,  $J=18.4, 8.8$ Hz),  
 2.45 (1H, dd,  $J=18.4, 4.8$ Hz), 2.34 (3H, s)

実施例 1 1 3-[(テトラヒドロ-2-フラニル)メチルジチオ]-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン

- テトラヒドロフルフリルプロミド5.00g(30.0mmol)をエタノール30mlに溶解し、  
 チオ尿素2.30g(30.0mmol)を加えて16時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮  
 10 後、1N水酸化ナトリウム水溶液30mlに溶解し、100℃で1.5時間加熱した。冷却後、  
 酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム  
 で乾燥した。この溶液を減圧下で濃縮し、褐色油状物0.208gを得た。得られた油  
 状物をメタノール20mlに溶解し、実施例1で得られた3-メルカプト-1-(4-  
 フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン0.552g(1.80mmol)、トリエチル  
 15 アミン0.178g(1.80mmol)、過剰量のヨウ素を加えて室温で1時間攪拌した。減圧  
 下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水  
 で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラム  
 クロマトグラフィーで3回精製し(溶出溶媒 酢酸エチル:ヘキサン(30:70-  
 50:50)、クロロホルムおよび酢酸エチル:ヘキサン(20:80))、さらに高速液体ク  
 20 ロマトグラフィー(溶出溶媒:60% アセトニトリル/0.05% トリフルオロ酢酸)で再  
 度精製した。目的の画分を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで2回抽出した後、得ら  
 れた有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄、無水硫  
 酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を減圧下で濃縮して3-[(テトラヒドロ-2-  
 フラニル)メチルジチオ]-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-  
 25 ジオン0.045g(収率6%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.38 (2H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.31 (2H, d,  $J=7.9$ Hz), 7.11 (1H, m),

6. 99 (2H, d, J=7. 9Hz), 6. 93 (2H, d, J=8. 5Hz),  
 4. 70 (0. 5H, d, J=14. 0Hz), 4. 69 (0. 5H, d, J=14. 0Hz)  
 4. 63 (0. 5H, d, J=14. 0Hz), 4. 62 (0. 5H, d, J=14. 0Hz),  
 4. 09-3. 68 (4H, m), 3. 17 (0. 5H, dd, J=18. 8, 2. 6Hz),

- 5     3. 14 (0. 5H, dd, J=18. 8, 2. 7Hz), 2. 95 (0. 5H, dd, J=18. 8, 4. 2Hz),  
       2. 92 (0. 5H, dd, J=18. 8, 4. 2Hz), 2. 81 (0. 5H, dd, J=13. 4, 6. 7Hz),  
       2. 67 (1H, m), 2. 52 (0. 5H, dd, J=13. 4, 7. 4Hz), 2. 06-1. 82 (3H, m), 1. 61-1. 43 (1H, m)

実施例 1 2     3、3'-ジチオビス[1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-  
 2, 5-ジオン]

- 10     実施例 1 で得られた 3-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジ  
       ン-2, 5-ジオン 0. 100g (0. 35mmol) をエタノール 100ml に溶解し、ヨウ素  
       0. 15g (0. 60mmol) を加えて室温で 1 時間放置した。反応液を減圧下で濃縮後、高速  
       液体クロマトグラフィー(溶出溶媒: 60% アセトニトリル/0. 01M リン酸緩衝液 (pH  
       6. 3)) で精製した。目的とする画分を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで 2 回抽出し  
 15     た後、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。こ  
       の溶液を減圧下で濃縮して 3、3'-ジチオビス[1-(4-フェノキシベンジル)  
       ピロリジン-2, 5-ジオン] 0. 062g (収率 31%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ: 7. 33 (8H, m), 7. 11 (2H, td, J=7. 6, 2. 6Hz), 6. 95 (8H, m),  
 20     4. 63 (4H, brs.), 4. 02 (1H, dd, J=9. 2, 4. 8Hz),  
       3. 82 (1H, dd, J=9. 1, 4. 6Hz), 3. 13 (1H, dd, J=18. 9, 9. 1Hz),  
       3. 03 (1H, dd, J=18. 8, 9. 2Hz), 2. 86 (1H, dd, J=18. 9, 4. 6Hz),  
       2. 74 (1H, dd, J=18. 8, 4. 8Hz)

- 実施例 1 3     3、3'-[ジチオビス(メチレン)]ビス[1-(4-フェノキシベンジ  
 25     ル)ピロリジン-2, 5-ジオン]

      実施例 1 0 で得られた 3-アセチルチオメチル-1-(4-フェノキシベンジ  
       ル)ピロリジン-2, 5-ジオン 0. 300g (0. 80mmol) をメタノール 3ml に溶解し、28%

ナトリウムメトキシドメタノール溶液3mlを加え、室温で20分撹拌した。反応液に1N塩酸を加えて酸性とし、さらに水を添加した。酢酸エチルで2回抽出した後、得られた有機層を飽和炭酸ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：ヘキサン(50:50)で溶出した画分を減圧下で濃縮して3, 3'-[ジチオビス(メチレン)]ビス[1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン]0.059g(収率20%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.33(8H, t, J=8.5Hz), 7.10(2H, t, J=7.5Hz), 6.99(4H, d, J=8.6Hz),  
 6.92(4H, d, J=8.6Hz), 4.63(2H, s), 4.62(2H, s), 3.10-2.74(8H, m),  
 2.59(1H, dd, J=18.3, 5.0Hz), 2.53(1H, dd, J=18.3, 5.0Hz)

実施例14 3, 3'-チオビス[1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン]

4-フェノキシベンジルアミン塩酸塩1.00g(4.20mmol)を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、トルエン50mlに溶解後、チオジコハク酸0.506g(1.90mmol, 東京化成社製)を加え、4時間脱水加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸50mlを加え、120℃で11時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(20:80-30:70)で溶出した画分を減圧下で濃縮して3, 3'-チオビス[1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2, 5-ジオン]0.180g(収率8%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.33(8H, m), 7.11(2H, m), 6.95(8H, m), 4.64(4H, brs),  
 4.61(1H, dd, J=9.3, 4.3Hz), 4.08(1H, dd, J=9.3, 4.3Hz),  
 3.16(2H, dd, J=18.8, 9.3Hz), 2.71(1H, dd, J=18.8, 4.3Hz),  
 2.43(1H, dd, J=18.8, 4.3Hz)

実施例 15 4-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

(1) グリシンエチルエステル塩酸塩2.79g(20.0mmol)をメタノール30mlに溶解し、トリエチルアミン2.23g(20.0mmol)を加えて室温で10分間攪拌後、4-フェノキシベンズアルデヒド3.96g(20.0mmol)を加えて5時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム0.378g(10.0mmol)を少量ずつ加えて室温で2時間攪拌後、反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗後濃縮し、残留物にエーテル50ml、4N塩化水素酢酸エチル溶液10mlを加えて室温で30分間攪拌した。晶出物を濾取し、エーテルで洗浄して還元アミノ体塩酸塩5.49g(収率85%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$ : 10.2-9.6 (1H, m), 7.62-6.97 (9H, m), 4.30-4.10 (4H, m),

4.00-3.82 (2H, m), 1.23 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ )

(2) 得られたアミン体5.00g(16.0mmol)をクロロホルム50mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン3.46g(34.0mmol)を加えて10分間攪拌後、マロン酸エチルクロリド2.57g(17.0mmol)を滴下し室温で一晩攪拌した。2N塩酸を加えて酸性とした後、抽出し、クロロホルム層を水洗、濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (70:30) で溶出し、アミド体3.40g(収率55%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.40-6.90 (9H, m), 4.65 (1H, s), 4.61 (1H, s), 4.27-4.10 (4H, m),

4.06 (1H, s), 3.98 (1H, s), 3.58 (1H, s), 3.48 (1H, s), 1.35-1.20 (6H, m)

(3) 得られたアミド体3.40g(8.51mmol)をエタノール30mlに溶解し、20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液2.90ml(8.51mmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を低温濃縮後、残留物に2N塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗後低温濃縮し、残留物に酢酸エチル：ヘキサン (1:5) の混液を加えて10分間攪拌し、晶出物を濾取し、同液で洗浄してピロリジン

ー2-オン体2.34g(収率78%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.40-6.90(9H, m), 4.57(2H, s), 4.41(2H, q, J=7.1Hz),

3.88(2H, s), 1.41(3H, t, J=7.1Hz)

- 5 (4) 得られたピロリジン-2-オン体0.353g(1.00mmol)をアセトニトリル10mlに溶解し、水0.5mlを加えて90℃で30分攪拌した。反応液を濃縮後、メタノール10mlを加えて室温で水素化ホウ素ナトリウム0.038g(1.00mmol)を少量ずつ加え1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて抽出した。酢酸エチル層を水洗後濃縮し、シリカゲルカラムクロマト
- 10 トグラフィーに付し、メタノール:クロロホルム(3:97)で溶出し、アルコール体0.280g(収率99%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.40-6.90(9H, m), 4.57-4.45(1H, m), 4.45(2H, s), 3.53(1H, dd, J=10.7,

5.7Hz), 3.21(1H, dd, J=10.7, 2.1Hz), 2.75(1H, dd, J=17.4, 6.5Hz), 2.44

- 15 (1H, dd, J=17.4, 2.5Hz), 2.32-2.24(1H, m)

- (5) 得られたアルコール体0.120g(0.42mmol)をピリジン10mlに溶解し、メタン
- スルホニルクロリド0.115g(1.00mmol)を加えて50℃で2時間攪拌した。反応液
- を濃縮後、残留物に2N塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢
- 酸エチル層を水洗後濃縮し、残留物にヘキサン:酢酸エチル(5:1)の混液を加え
- 20 て30分攪拌した。晶出物を濾取し、同液で洗浄してメシレート体0.120g(収率79%)
- を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.40-6.95(9H, m), 5.35-5.25(1H, m), 4.47(2H, brs),

3.67(1H, dd, J=12.0, 5.6Hz), 3.53(1H, dd, J=12.0, 2.2Hz),

- 25 3.02(3H, s), 2.89(1H, dd, J=17.9, 6.7Hz)

2.71(1H, dd, J=17.9, 2.7Hz)

- (6) 得られたメシレート体0.090g(0.25mmol)をN, N-ジメチルホルムアミ

- 5 ド5mlに溶解し、チオ酢酸カリウム0.085g(0.75mmol)を加えて70℃で1時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水洗後濃縮した残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(60:40)で溶出し、4-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン0.055g(収率64%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ: 7.40-6.95(9H, m), 4.44(2H, brs), 4.13-3.98(1H, m),  
3.76(1H, dd, J=10.7, 7.5Hz), 3.17(1H, dd, J=10.7, 4.9Hz),  
2.92(1H, dd, J=17.4, 8.9Hz), 2.42(1H, dd, J=17.4, 6.0Hz), 2.32(3H, s)
- 10 実施例16 4-ベンゾイルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例15で得られたメシレート体0.100g(0.28mmol)、チオ安息香酸0.046g(0.66mmol)、炭酸カリウム0.092g(0.66mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、80℃で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

- 15 酢酸エチル層を水洗後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(70:30)で溶出し、4-ベンゾイルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン0.052g(収率46%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 20 δ: 7.92-6.90(14H, m), 4.47(2H, s), 4.33-4.20(1H, m),  
3.88(1H, dd, J=10.7, 7.5Hz), 3.29(1H, dd, J=10.7, 4.8Hz),  
3.03(1H, dd, J=17.4, 9.0Hz), 2.56(1H, dd, J=17.4, 5.9Hz)

実施例17 4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

- 25 実施例15で得られた4-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン25mg(0.07mmol)を酢酸5ml、濃塩酸1mlの混液に溶解し、100℃で2時間撹拌した。反応液を濃縮後、残留物に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウ

ム水を加えて抽出した。酢酸エチル層を水洗後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出し、4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン20mg(収率95%)を無色油状物として得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.40-6.93(9H, m), 4.48(1H, d, J=14.7Hz), 4.40(1H, d, J=14.7Hz),

3.66(1H, dd, J=9.8, 7.1Hz), 3.61-3.47(1H, m), 3.17(1H, dd, J=9.8, 4.8Hz),

2.92(1H, dd, J=17.1, 8.1Hz), 2.42(1H, dd, J=17.1, 6.1Hz), 1.87(1H, d, J=6.8Hz)

実施例18 4-ピバロイルオキシメチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)

10 ピロリジン-2-オン

実施例17で得られた4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン80mg(0.27mmol)をクロロホルム5mlに溶解し、60%水素化ナトリウム油性11mg(0.27mmol)、ピバロイルオキシメチルクロリド41mg(0.27mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。水を静かに加えて抽出し、クロロホルム層を水洗後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(70:30)で溶出し、4-ピバロイルオキシメチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン63mg(収率78%)を無色油状物として得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.40-6.93(11H, m), 4.48(1H, d, J=14.8Hz), 4.39(1H, d, J=14.8Hz), 4.02-

20 3.90(1H, m), 3.77(1H, dd, J=10.6, 7.4Hz), 3.13(1H, dd, J=10.6, 4.6Hz),

2.93(1H, dd, J=17.4, 8.9Hz), 2.43(1H, dd, J=17.4, 5.8Hz), 1.20(9H, s)

実施例19 4, 4'-ジチオビス[1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン]

分液ロートに酢酸エチル30ml、水30mlを入れ、実施例17で得られた4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン80mg(0.27mmol)、ヨウ素68mg(0.27mmol)、ヨウ化カリウム45mg(0.27mmol)を加えて室温で5分間振とうした。分液後、酢酸エチル層を亜硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水洗後



濃縮乾固した。残留物にヘキサンを加えて攪拌後、晶出物を濾取し、4, 4'-ジチオビス[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2-オン] 63mg(収率78%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 5      $\delta$ : 7.40-6.90(18H, m), 4.50(1H, d, J=14.7Hz), 4.48(1H, d, J=14.7Hz), 4.38(1H, d, J=14.7Hz), 4.35(1H, d, J=14.7Hz), 3.65-3.53(2H, m), 3.53-3.37(2H, m), 3.31-3.22(2H, m), 2.85(1H, dd, J=8.0, 2.9Hz), 2.77(1H, dd, J=7.8, 3.1Hz), 2.49(2H, dd, J=17.6, 4.4Hz)

- 10    実施例20 トランス-4-アセチルチオ-5-ヒドロキシメチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

- (1) 氷冷下攪拌しながら、メタノール52mlにチオニルクロリド13.5ml(185mmol)を30分かけて滴下した後、0-ベンジル-D,L-セリン10.0g(51.2mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮後、トルエンを加え濃縮、メタノールを加え濃縮した後、エーテルを加え粉末化し、0-ベンジル-D,L-セリンメチルエステル塩酸塩12.0g(収率95%)を白色粉末として得た。
- 15

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

- $\delta$ : 8.71(3H, s), 7.35(5H, m), 4.58(1H, d, J=12.1Hz), 4.49(1H, d, J=12.1Hz), 4.35(1H, t, J=3.4Hz), 3.85(2H, d, J=3.4Hz), 3.74(3H, s)

- (2) 0-ベンジル-D,L-セリンメチルエステル塩酸塩9.50g(38.7mmol)をメタノール160mlに溶解後、トリエチルアミン8.09ml(58.1mmol)、4-フェノキシベンズアルデヒド6.78ml(38.7mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。さらに水素化ほう素ナトリウム1.46g(38.7mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(80:20-60:40)で溶出、濃縮乾固し、N-(4-フェノキシベンジル)-0-ベン
- 20
- 25    ジル-D,L-セリンメチルエステル13.0g(収率86%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

100

$\delta$ : 7.30 (9H, m), 7.08 (1H, m), 6.98 (4H, m), 4.54 (1H, d,  $J=12.4$ Hz),  
 4.50 (1H, d,  $J=12.4$ Hz), 3.86 (1H, d,  $J=12.8$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.70 (3H, m),  
 3.51 (1H, t,  $J=4.9$ Hz)

- (3) N-(4-フェノキシベンジル)-O-ベンジル-D,L-セリンメチルエステル13.0g (33.2mmol) をクロロホルム130mlに溶解後、氷冷下トリエチルアミン5.55ml (39.8mmol)、エチルマロニルクロリド5.10ml (39.8mmol)を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (70:30-60:40) で溶出、濃縮乾固し、N-(エチルマロニル)-N-(4-フェノキシベンジル)-O-ベンジル-D,L-セリンメチルエステル14.3g (収率85%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- $\delta$ : 7.28 (9H, m), 7.12 (1H, m), 6.98 (4H, m), 4.72 (3H, m), 4.41 (2H, s),  
 4.18 (2H, q,  $J=7.2$ Hz), 3.97 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.47 (1H, d,  $J=15.3$ Hz),  
 3.39 (1H, d,  $J=15.3$ Hz), 1.25 (3H, t,  $J=7.2$ Hz)

- (4) N-(エチルマロニル)-N-(4-フェノキシベンジル)-O-ベンジル-D,L-セリンメチルエステル2.40g (4.75mmol)をメタノール30.0mlに溶解後、10%パラジウム活性炭素 240mg、濃塩酸30mlを加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒を濾過した後、濃縮乾固し、N-(エチルマロニル)-N-(4-フェノキシベンジル)-D,L-セリンメチルエステル1.90g (収率96%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- $\delta$ : 7.33 (4H, m), 7.13 (1H, m), 7.01 (4H, m), 4.64 (1H, d,  $J=16.8$ Hz),  
 4.58 (1H, d,  $J=16.8$ Hz), 4.21 (2H, q,  $J=7.2$ Hz), 4.13 (2H, m), 3.93 (1H, m),  
 3.72 (3H, s), 3.56 (1H, d,  $J=15.8$ Hz), 3.45 (1H, d,  $J=15.8$ Hz),  
 1.29 (3H, t,  $J=7.2$ Hz)

- (5) N-(エチルマロニル)-N-(4-フェノキシベンジル)-D,L-セリンメチル

- ルエステル1.90g(4.57mmol)をエタノール20.0mlに溶解後、20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液1.79ml(4.57mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルを加え、10%くえん酸水、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、アセトニトリル40.0mlに溶解し、水60 $\mu$ lを加え、
- 5 30分間加熱還流した。反応液を濃縮後、メタノール30.0mlに溶解し、水素化ほう素ナトリウム159mg(4.20mmol)を攪拌しながら加え、さらに1時間室温で攪拌した。
- 。1N塩酸を加えた後、酢酸エチルで2回抽出、酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール(95:5)で溶出、濃縮乾固してシス-
- 10 4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-1-(4-フェノキシベンジル)-ピロリジン-2-オン520mg(収率36%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- $\delta$ : 7.34(2H, m), 7.19(2H, d, J=8.3Hz), 7.11(1H, m), 6.97(4H, m),
- 4.97(1H, d, J=15.1Hz), 4.61(1H, m), 4.07(1H, d, J=15.1Hz), 3.92(2H, m),
- 15 3.55(1H, m), 3.49(1H, m), 3.06(1H, s), 2.76(1H, dd, J=17.2, 7.5Hz),
- 2.54(1H, dd, J=17.2, 4.9Hz)

- (6) シス-4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-1-(4-フェノキシベンジル)-ピロリジン-2-オン500mg(1.60mmol)をクロロホルム15.0mlに溶解後、トリチルクロリド491mg(1.76mmol)、トリエチルアミン401 $\mu$ l(2.88mmol)、4-
- 20 ジメチルアミノピリジン7.82mg(0.064mmol)を加え、室温で9時間攪拌した。
- 反応液を濃縮後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：
- 酢酸エチル(70:30-60:40)で溶出、濃縮乾固し、シス-4-ヒドロキシ-1-(4-フェノキシベンジル)-5-トリチルオキシメチル-ピロリジン-2-オン
- 25 700mg(収率79%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.33(19H, m), 7.11(1H, m), 6.98(2H, m), 6.87(2H, d, J=8.3Hz),

4. 94 (1H, d, J=14. 7Hz), 4. 55 (1H, m), 3. 58 (2H, m),  
 3. 47 (1H, dd, J=10. 0, 3. 4Hz), 3. 40 (1H, dd, J=10. 0, 5. 7Hz),  
 2. 77 (1H, dd, J=17. 3, 7. 9Hz), 2. 63 (1H, dd, J=17. 3, 5. 7Hz),  
 2. 48 (1H, d, J=6. 8Hz)

- 5 (7) シス-4-ヒドロキシ-1-(4-フェノキシベンジル)-5-トリチル  
 オキシメチル-ピロリジン-2-オン350mg(0. 630mmol)をクロロホルム14. 0mlに  
 溶解後、氷冷下トリエチルアミン439 $\mu$ l(3. 15mmol)、メタンスルホニルクロリ  
 ド244 $\mu$ l(3. 15mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチ  
 ルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後シ  
 10 リカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(40:60-30:70  
 )で溶出、濃縮乾固し、シス-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキ  
 シベンジル)-5-トリチルオキシメチル-ピロリジン-2-オン400mg(収率  
 100%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 15  $\delta$ : 7. 41(6H, m), 7. 31(11H, m), 7. 12(1H, m), 6. 99(2H, m), 6. 88(4H, m),  
 5. 29(1H, m), 4. 95(1H, d, J=15. 1Hz), 3. 69(1H, m),  
 3. 52(1H, dd, J=10. 6, 2. 6Hz), 3. 39(1H, dd, J=10. 6, 4. 1Hz),  
 3. 31(1H, d, J=15. 1Hz), 3. 11(1H, dd, J=16. 6, 7. 2Hz), 2. 92(3H, s),  
 2. 85(1H, dd, J=16. 6, 7. 9Hz)

- 20 (8) シス-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)-  
 5-トリチルオキシメチル-ピロリジン-2-オン400mg(0. 630mmol)をエーテル  
 2. 00mlに溶解後、ギ酸4. 00mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、シ  
 リカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(10:90-0:100  
 )で溶出、濃縮乾固し、シス-5-ヒドロキシメチル-4-メタンスルホニルオ  
 25 キシ-1-(4-フェノキシベンジル)-ピロリジン-2-オン121mg(収率49%)  
 を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.35 (2H, m), 7.21 (2H, d,  $J=8.3$ Hz), 7.12 (1H, m), 7.01 (2H, m),  
 6.96 (2H, d,  $J=8.7$ Hz), 5.35 (1H, m), 4.90 (1H, d,  $J=15.1$ Hz),  
 4.13 (1H, d,  $J=15.1$ Hz), 3.89 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.10 (3H, s), 2.84 (2H, m),  
 2.04 (1H, s)

- 5 (9) シス-5-ヒドロキシメチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)-ピロリジン-2-オン121mg (0.309mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解後、チオ酢酸カリウム70.6mg (0.618mmol) を加え、50℃で1.5時間攪拌、さらにチオ酢酸カリウム141mg (1.24mmol) を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (10:90) で溶出、濃縮乾固し、トランス-4-アセチルチオ-5-ヒドロキシメチル-1-(4-フェノキシベンジル)-ピロリジン-2-オン17.1mg (収率15%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- 15  $\delta$ : 7.34 (2H, m), 7.21 (2H, d,  $J=8.3$ Hz), 7.11 (1H, m), 6.98 (4H, m),  
 4.90 (1H, d,  $J=15.3$ Hz), 4.11 (1H, d,  $J=15.3$ Hz), 4.03 (1H, m),  
 3.80 (1H, dd,  $J=12.3, 3.2$ Hz), 3.71 (1H, dd,  $J=12.3, 2.5$ Hz), 3.38 (1H, m),  
 3.10 (1H, dd,  $J=17.3, 9.0$ Hz), 2.37 (1H, dd,  $J=17.3, 4.1$ Hz), 2.30 (3H, s)

- 実施例 2 1 (S)-4-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

- (1) (R)-4-ヒドロキシ-2-ピロリドン700mg (6.9mmol, ダイソー社製) および4-フェノキシベンジルクロリド4.50g (20.8mmol) をジメチルスルホキシド6.0mlに溶解し、氷冷下、粉末化した水酸化カリウム1.20gを加えた後、室温で14時間攪拌した。酢酸エチルを加えた後、水で6回、続いて飽和食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:メタノール (100:0-99:1) で溶出し、(R)-4-ヒドロキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オ

ン365mg (収率19%) を薄茶色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.36-6.95 (9H, m), 4.51-4.48 (1H, m), 4.45 (2H, s),

3.53 (1H, dd, J=10.8, 5.6Hz), 3.21 (1H, dd, J=10.8, 1.9Hz),

5 2.75 (1H, dd, J=17.3, 6.5Hz), 2.44 (1H, dd, J=17.3, 2.2Hz), 2.07 (1H, brs).

(2) (R)-4-ヒドロキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-  
オン300mg (1.1mmol)、トリエチルアミン207μl (1.5mmol)、クロロホルム1.5mlの  
混合物に氷冷下、メタンスルホニルクロリド115μl (1.5mmol)、クロロホルム  
1.5mlの混合物を滴下し、氷冷下30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留  
10 物に酢酸エチルを加え、水で6回、続いて飽和食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無  
水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮して(R)-4-メタンスルホニルオキシ  
-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン372mg (収率97%)を茶色油  
状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

15 δ: 7.37-6.96 (9H, m), 5.32-5.27 (1H, m), 4.50 (1H, d, J=14.7Hz),

4.44 (1H, d, J=14.7Hz), 3.66 (1H, dd, J=11.9, 5.7Hz),

3.52 (1H, dd, J=11.9, 2.0Hz), 3.02 (3H, s),

2.87 (1H, dd, J=17.9, 6.8Hz), 2.71 (1H, dd, J=17.9, 2.5Hz).

(3) チオ酢酸89μl (1.2mmol)のメタノール1.0ml溶液に室温で炭酸セシウム  
20 369mg (1.1mmol)を加え、減圧下に濃縮した後、残留物にN,N-ジメチルホルム  
アミド2.0mlを加えてチオ酢酸セシウム塩溶液を調製した。この溶液を上記で得ら  
れた(R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリ  
ジン-2-オン372mg (1.0mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド3.0mlの混合物に  
加え、室温で6時間攪拌後、さらにチオ酢酸15μl (0.2mmol)および炭酸セシウム  
25 67mg (0.2mmol)を加えた。室温で15時間攪拌後、酢酸エチルを加えて、水で6回、  
続いて飽和食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧  
下に濃縮して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エ

チル：ヘキサン(18:82)で溶出し、得られた粗精製物を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル：ヘキサン（1:1）溶液）で精製し、(S)-4-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 80.3mg（収率23%）を無色油状物として得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.36-6.94(9H, m), 4.45(1H, d, J=14.7Hz), 4.39(1H, d, J=14.7Hz),

4.07-4.02(1H, m), 3.74(1H, dd, J=10.6, 7.5Hz),

3.16(1H, dd, J=10.6, 4.9Hz), 2.90(1H, dd, J=17.4, 8.9Hz),

2.41(1H, dd, J=17.4, 6.0Hz), 2.31(3H, s).

10 実施例 2 2 (S)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 2 1 で得られた(S)-4-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン8mg(0.02mmol)、濃塩酸0.1mlおよび酢酸0.1mlの混合物を100℃で20分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水で5回、続いて飽和食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮して(S)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン6.9mg（収率99%）を無色油状物として得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.37-6.95(9H, m), 4.47(1H, d, J=14.6 Hz), 4.40(1H, d, J=14.7Hz),

20 3.65(1H, dd, J=10.0, 7.2Hz), 3.60-3.48(1H, m),

3.16(1H, dd, J=10.0, 5.1Hz), 2.91(1H, dd, J=17.1, 8.1Hz),

2.41(1H, dd, J=17.1, 6.2Hz), 1.87(1H, d, J=6.7Hz).

実施例 2 3 (4S, 4'S)-4, 4'-ジチオビス[1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン]

25 実施例 2 1 で得られた(S)-4-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン4mg(0.01mmol)、濃塩酸2滴および酢酸2滴の混合物を100℃で5分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水で2回、0.25Mヨウ化カリウム

-ヨウ素水溶液、5%亜硫酸ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮して(4S, 4'S)-4, 4'-ジチオビス[1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン] 2mg(収率30%)を淡黄色粉末として得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.36-6.94(18H, m), 4.47(2H, d, J=14.7Hz), 4.38(2H, d, J=14.7Hz),  
3.61(2H, dd, J=10.7, 6.9Hz), 3.53-3.47(2H, m), 3.27  
(2H, dd, J=10.7, 3.5Hz), 2.82(2H, dd, J=17.5, 8.2Hz),  
2.49(2H, dd, J=17.5, 4.4Hz).

10 実施例24 (R)-4-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例21と同様の方法により、(S)-4-ヒドロキシ-2-ピロリドン(ダイソー社製)から(R)-4-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オンを淡黄色油状物として得た。

15 (S)-4-ヒドロキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン  
(収率21%)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.37-6.94(9H, m), 4.54-4.48(1H, m), 4.48(1H, d, J=14.6Hz),  
4.42(1H, d, J=14.6Hz), 3.53(1H, dd, J=10.8, 6.5Hz),  
20 3.21(1H, dd, J=10.8, 2.1Hz), 2.75(1H, dd, J=17.3, 6.5Hz),  
2.44(1H, d, J=17.3, 2.4Hz), 2.05(1H, brs).

(S)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン (収率98%)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

25 δ: 7.37-6.96(9H, m), 5.32-5.27(1H, m), 4.49(1H, d, J=14.7Hz),  
4.43(1H, d, J=14.7Hz), 3.66(1H, dd, J=11.9, 5.7Hz),  
3.52(1H, dd, J=11.9, 2.0 Hz), 3.02(3H, s).



2. 88 (1H, dd, J=17. 9, 6. 8Hz), 2. 71 (1H, dd, J=17. 9, 2. 5Hz).

(R) - 4 - アセチルチオ - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - オン (収率44%)

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

5     δ : 7. 37-6. 95 (9H, m), 4. 46 (1H, d, J=14. 6Hz), 4. 40 (1H, d, J=14. 6Hz),

4. 11-4. 01 (1H, m), 3. 75 (1H, dd, J=10. 6, 7. 5 Hz),

3. 17 (1H, dd, J=10. 6, 4. 9Hz), 2. 91 (1H, dd, J=17. 4, 9. 0Hz),

2. 42 (1H, dd, J=17. 4, 6. 0Hz), 2. 32 (3H, s).

実施例 2 5   (R) - 4 - メルカプト - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジン  
10   - 2 - オン

実施例 2 2 と同様の方法により、実施例 2 4 で得られた (R) - 4 - アセチルチオ  
- 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - オン 10mg (0. 03mmol) から (R)  
- 4 - メルカプト - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - オン 8. 1mg  
(収率92%) を無色油状物として得た。

15   <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7. 37-6. 95 (9H, m), 4. 47 (1H, d, J=14. 7Hz), 4. 40 (1H, d, J=14. 7Hz),

3. 65 (1H, dd, J=10. 0, 7. 2Hz), 3. 60-3. 48 (1H, m),

3. 16 (1H, dd, J=10. 0, 5. 1Hz), 2. 91 (1H, dd, J=17. 1, 8. 1Hz),

2. 42 (1H, dd, J=17. 0, 6. 2Hz), 1. 87 (1H, d, J=6. 7Hz).

20   実施例 2 6   (4R, 4' R) - 4, 4' - ジチオビス [1-(4-フェノキシベンジル) ピロリ  
ジン - 2 - オン]

実施例 2 3 と同様の方法により、実施例 2 4 で得られた (R) - 4 - アセチルチオ  
- 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - オン 10mg (0. 03mmol) から (4R,  
4' R) - 4, 4' - ジチオビス [1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - オン  
25   ] 6. 9mg (収率79%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7. 36-6. 94 (18H, m), 4. 46 (2H, d, J=14. 7Hz), 4. 42 (2H, d, J=14. 7Hz),

3. 60 (2H, dd,  $J=10.7, 6.9$  Hz), 3. 52-3. 45 (2H, m),  
3. 27 (2H, dd,  $J=10.7, 3.5$  Hz), 2. 81 (2H, dd,  $J=17.5, 8.2$  Hz),  
2. 48 (2H, dd,  $J=17.5, 4.4$  Hz).

実施例 27 3-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-  
5 オン

(1) 4-フェノキシベンズアルデヒド 3. 20g (16. 2mmol)、 $\beta$ -アラニンベンジル  
エステル p-トルエンスルホン酸塩 6. 00g (17. 1mmol)、トリエチルアミン  
2. 40ml (17. 1mmol)、メタノール 150. 0ml の混合物を室温で 22 時間攪拌後、水素化ホ  
ウ素ナトリウム 0. 517g (13. 7mmol) を少量ずつ加えた。室温で 10 分間攪拌後、減圧  
10 下に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水で 3 回、  
水で 1 回、続いて飽和食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥  
後、減圧下に濃縮してアミン体 5. 70g (収率 98%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 7. 35-6. 93 (14H, m), 5. 13 (2H, s), 3. 76 (2H, s), 2. 92 (2H, t,  $J=6.3$  Hz),  
15 2. 59 (2H, t,  $J=6.4$  Hz)

(2) 得られたアミン体 5. 70g (15. 9mmol)、シュウ酸ジベンジルエステル  
4. 50g (16. 7mmol)、テトラヒドロフラン 150. 0ml の混合物に室温で、60% 水素化ナト  
リウム油性 667mg (16. 7mmol) をヘキサンで 3 回洗浄した後に加え、95℃ で 2 時間加熱  
攪拌し、冷後減圧下に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを加え、6N 塩酸で 3 回、6N  
20 塩酸-飽和食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下  
に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを加え、晶出物を濾取し、ベンジルエステル  
体 3. 10g (収率 47%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 8. 80 (1H, brs), 7. 38-6. 94 (14H, m), 5. 26 (2H, s), 4. 63 (2H, s), 3. 89 (2H, s).  
25 (3) 得られたベンジルエステル体 3. 50g (8. 40mmol)、10% パラジウム活性炭素  
1. 80g、酢酸エチル 100ml、エタノール 100ml の混合物を水素雰囲気下、室温で 3 時  
間攪拌した。不溶物を濾去後、減圧下に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを加え

、飽和炭酸水素ナトリウム水で2回、飽和食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを加え、晶出物を濾取し、3-ヒドロキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン1.70g(収率72%)を白色粉末として得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.41-6.96(9H, m), 5.56(1H, d, J=5.6Hz), 4.37(1H, d, J=15.2Hz),

4.31(1H, d, J=15.2Hz), 4.19-4.12(1H, m), 3.22-3.06(2H, m),

2.31-2.21(1H, m), 1.76-1.63(1H, m).

(4) 3-ヒドロキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン  
10 50mg(0.2mmol)、メタンスルホニルクロリド15μl(0.2mmol)、クロロホルム1.0ml  
の混合物にトリエチルアミン54μl(0.2mmol)を加え、室温で5分間攪拌後、減圧下  
に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを加え、水で3回、飽和食塩水で洗浄し、酢酸  
エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得た残留物を分取薄  
層シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:ヘキサン(33:67)で精  
15 製し、3-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン  
-2-オン52mg(収率81%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.38-6.96(9H, m), 5.23(1H, t, J=7.8 Hz), 4.47(1H, d, J=14.6Hz),

4.41(1H, d, J=14.5Hz), 3.41-3.21(2H, m), 3.31(3H, s), 2.61-2.50(1H, m),

20 2.30-2.17(1H, m).

(5) 3-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン52mg(0.1mmol)、チオ酢酸カリウム20mg(0.2mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド1.0mlの混合物を室温で12時間攪拌後、減圧下に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを加え、水で3回、続いて飽和食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無  
25 水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮して3-アセチルチオ-1-(4-フェ  
ノキシベンジル)ピロリジン-2-オン41mg(収率84%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.37-6.95 (9H, m), 4.50 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 4.41 (1H, d,  $J=14.6$  Hz),  
 4.25 (1H, t,  $J=8.6$  Hz), 3.35-3.23 (2H, m), 2.65-2.54 (1H, m), 2.39 (3H, s),  
 2.07-1.94 (1H, m).

実施例 28 3-ベンゾイルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

チオ安息香酸  $64 \mu\text{l}$  (0.5 mmol) のメタノール 1.0 ml 溶液に室温で炭酸セシウム 24 mg (0.2 mmol) を加え、減圧下に溶媒を留去しチオ安息香酸セシウム塩を調製した。実施例 27 で得られた 3-メタンシルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 163 mg (0.452 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド 2.0 ml の混合物に、この塩を加え、室温で 3 日間攪拌後、チオ安息香酸  $64 \mu\text{l}$  (0.5 mmol) および炭酸セシウム 24 mg (0.2 mmol) を加えた。さらに室温で 3 時間攪拌後、チオ安息香酸  $64 \mu\text{l}$  (0.5 mmol) および炭酸セシウム 24 mg (0.2 mmol) を加えた後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水で 2 回、水、飽和食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得た残留物を分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:ヘキサン (1:1)) で精製し、3-ベンゾイルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 133 mg (収率 73%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.98-7.95 (2H, m), 7.59-6.97 (12H, m), 4.54 (1H, d,  $J=14.8$  Hz),  
 4.47 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 4.46 (1H, d,  $J=14.8$  Hz), 3.42-3.30 (2H, m),  
 2.78-2.65 (1H, m), 2.17-2.05 (1H, m)

実施例 29 3-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 27 で得られた 3-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 41.2 mg (0.1 mmol)、濃塩酸 0.5 ml および酢酸 0.5 ml の混合物を 100 °C で 8 時間攪拌し、冷後減圧下に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを加え、水で 3 回、続いて飽和食塩水で洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

減圧下に濃縮して3-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン35.6mg(収率98%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.37-6.95(9H, m), 4.48(1H, d, J=14.6Hz), 4.40(1H, d, J=14.6Hz),

5 3.72-3.66(1H, m), 3.40-3.19(2H, m), 2.52-2.39(1H, m),

2.32(1H, d, J=4.3Hz), 1.96-1.85(1H, m).

実施例30 4-アセチルチオ-1-(4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン

(1) 4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸 10.0g(83.9mmol)をキシレン 400ml に  
10 溶解後、ヘキサメチルジシラザン 124ml(587mmol)、トリメチルシリルクロリド 1  
滴を加え、16.5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をジイソプロピルエ  
ーテルで洗浄し、4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン 12.6g(収  
率87%)を褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

15 δ: 6.62(1H, brs), 4.52(1H, brs), 3.57(1H, brd), 3.23(1H, brd),

2.52(1H, m), 2.25(1H, m), 0.11(9H, brs)

(2) 4-フルオロベンズアルデヒド 5.0g(40.3mmol)と4-フルオロフェノ  
ル 4.5g(40.3mmol)、炭酸カリウム 5.6g(40.3mmol)をN,N-ジメチルホルムアミ  
ド 100ml に溶解後、120℃で14.5時間攪拌した。反応液に冷水を加え、酢酸エチ  
20 ルで2回抽出した後、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリ  
ウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し  
、ヘキサン:酢酸エチル(97:3)で溶出した画分を減圧下で濃縮、残留物をヘキサ  
ンで洗浄し、4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド 7.7g(収率88%)  
を白色粉末として得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 9.93(1H, s), 7.85(2H, d, J=8.8Hz), 7.09(2H, d, J=7.9Hz),

7.05(2H, d, J=7.9Hz), 7.03(2H, d, J=8.8Hz)

- (3) 4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド 2.0g(9.3mmol)をメタノール 40ml に溶解後、水素化ホウ素ナトリウム 422mg(11.2mmol)をゆっくりと加え、室温で2時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え酸性とした後、減圧下で濃縮し酢酸エチルで2回抽出した後、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をヘキサンで洗浄し、4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンジルアルコール 1.7g(収率 85%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ: 7.33(2H, d, J=8.7Hz), 7.01(2H, d, J=10.3Hz), 6.99(2H, d, J=8.7Hz),  
6.96(2H, d, J=10.3Hz), 4.67(2H, d, J=5.6Hz), 1.64(1H, t, J=5.6Hz)

- (4) 4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンジルアルコール 1.7g(7.9mmol)をクロロホルムに溶解し、氷浴中で攪拌した。ピリジン 639 μl(7.9mmol)、塩化チオニル 632 μl(8.7mmol)をゆっくりと加え、氷浴中で0.5時間、さらに室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、水を加え酢酸エチルで2回抽出した後、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮し、4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンジルクロリド 1.7g(収率 91%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ: 7.33(2H, d, J=8.6Hz), 7.01(2H, d, J=7.6Hz), 6.99(2H, d, J=7.6Hz),  
6.93(2H, d, J=8.6Hz), 4.56(2H, s)

- (5) 4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン 1.25g(7.2mmol)、および4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンジルクロリド 1.70g(7.2mmol)をジメチルスルホキシド 20.0ml に溶解し、粉末化した水酸化カリウム 475mg(7.2mmol)、触媒量のヨウ化カリウムを加えた後、室温で5.5時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで2回抽出した後、得られた有機層を水で4回、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール(98:2)で溶出し、4-ヒ

ドロキシ-1-(4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン 914mg (収率 42%) を褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.20 (2H, d, J=8.6Hz), 7.01 (2H, d, J=10.6Hz), 6.99 (2H, d, J=10.6Hz),  
 5 6.92 (2H, d, J=8.6Hz), 4.91 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=14.9Hz),  
 4.41 (1H, d, J=14.8Hz), 3.53 (1H, dd, J=10.8, 5.6Hz),  
 3.21 (1H, dd, J=10.8, 2.0Hz), 2.75 (1H, dd, J=17.4, 6.6Hz),  
 2.44 (1H, dd, J=17.4, 2.4Hz), 2.10 (1H, d, J=4.3Hz)

(6) 4-ヒドロキシ-1-(4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンジル)ピロ  
 10 リジン-2-オン 914mg (3.0mmol) をピリジン 20ml に溶解後、メタンスルホニル  
 クロリド 464 μl (6.0mmol) を加えて、50℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え  
 酢酸エチルで2回抽出した後、得られた有機層を水で2回、続いて飽和食塩水で  
 洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留  
 物をヘキサン-酢酸エチルで粉末化し、4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-  
 15 (4'-フルオロフェノキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン 926mg (収率 81%)  
 を灰褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.19 (2H, d, J=8.5Hz), 7.02 (2H, d, J=10.7Hz), 7.00 (2H, d, J=10.7Hz),  
 6.93 (2H, d, J=8.5Hz), 5.29 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=14.9Hz),  
 20 4.43 (1H, d, J=14.8Hz), 3.66 (1H, dd, J=11.9, 5.7Hz),  
 3.52 (1H, dd, J=11.9, 2.0Hz), 3.03 (3H, s), 2.75 (1H, dd, J=17.9, 6.8Hz),  
 2.71 (1H, dd, J=17.9, 2.6Hz)

(7) 4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-(4'-フルオロフェノキシ)  
 ベンジル)ピロリジン-2-オン 926mg (2.4mmol) をエタノール 30ml に溶解し、チ  
 25 オ酢酸カリウム 822mg (7.2mmol) を加えて1時間加熱還流した。反応液を減圧下濃  
 縮し、水を加え酢酸エチルで2回抽出した後、得られた有機層を水、飽和食塩水  
 で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(70:30)で溶出し、4-アセチルチオ-1-(4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン 834mg(収率 97%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 5     δ: 7.18(2H, d, J=8.6Hz), 7.02(2H, d, J=9.7Hz), 7.00(2H, d, J=9.7Hz),  
6.92(2H, d, J=8.6Hz), 4.45(1H, d, J=15.1Hz), 4.40(1H, d, J=15.1Hz),  
4.05(1H, m), 3.75(1H, dd, J=10.6, 7.6Hz), 3.17(1H, dd, J=10.6, 5.0Hz),  
2.91(1H, dd, J=17.4, 9.0Hz), 2.42(1H, dd, J=17.4, 6.1Hz), 2.32(3H, s)

- 実施例 3 1   4-メルカプト-1-(4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンジル)  
10   ピロリジン-2-オン

- 実施例 3 0 で得られた 4-アセチルチオ-1-(4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン 250mg(0.7mmol)を酢酸 4ml、濃塩酸 1ml の混液に溶解し、100℃で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて 2 回、続いて飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した  
15   。減圧下で濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(70:30-50:50)で溶出し、4-メルカプト-1-(4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン 163mg(収率 73%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 20     δ: 7.21(2H, d, J=8.6Hz), 7.02(2H, d, J=10.2Hz), 7.00(2H, d, J=10.2Hz),  
6.93(2H, d, J=8.6Hz), 4.47(1H, d, J=14.7Hz), 4.39(1H, d, J=14.7Hz),  
3.65(1H, dd, J=10.0, 7.2Hz), 3.54(1H, m), 3.16(1H, dd, J=10.0, 5.0Hz),  
2.92(1H, dd, J=17.1, 8.1Hz), 2.42(1H, dd, J=17.1, 6.1Hz),  
1.86(1H, d, J=6.7Hz)

- 25   実施例 3 2   4-アセチルチオ-1-(4-(4'-クロロフェノキシ)ベンジル)  
ピロリジン-2-オン

実施例 3 0 と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと 4-クロロ



フェノールから調製した4-(4'-クロロフェノキシ)ベンジルクロリド  
1.72g(6.8mmol)と4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン  
1.20g(6.8mmol)から4-アセチルチオ-1-(4-(4'-クロロフェノキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン 702mg(収率 27%)を淡褐色粉末として得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.30(2H, d, J=8.9Hz), 7.20(2H, d, J=8.5Hz), 6.96(2H, d, J=8.5Hz),  
6.94(2H, d, J=8.9Hz), 4.46(1H, d, J=15.2Hz), 4.41(1H, d, J=15.2Hz),  
4.06(1H, m), 3.76(1H, dd, J=10.6, 7.5Hz), 3.18(1H, dd, J=10.6, 5.0Hz),  
2.92(1H, dd, J=17.4, 9.0Hz), 2.43(1H, dd, J=17.4, 6.1Hz), 2.32(3H, s)

10 実施例 3 3 4-メルカプト-1-(4-(4'-クロロフェノキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 3 1と同様の方法により、実施例 3 2で得られた4-アセチルチオ-1-(4-(4'-クロロフェノキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン  
253mg(0.7mmol)から、4-メルカプト-1-(4-(4'-クロロフェノキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン 209mg(収率 93%)を無色油状物として得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.29(2H, d, J=8.8Hz), 7.22(2H, d, J=8.5Hz), 6.96(2H, d, J=8.5Hz),  
6.94(2H, d, J=8.8Hz), 4.48(1H, d, J=14.7Hz), 4.40(1H, d, J=14.7Hz),  
3.66(1H, dd, J=10.0, 7.2Hz), 3.55(1H, m), 3.17(1H, dd, J=10.0, 5.0Hz),  
2.92(1H, dd, J=17.1, 8.1Hz), 2.42(1H, dd, J=17.1, 6.1Hz),  
1.87(1H, d, J=6.7Hz)

20

実施例 3 4 4-アセチルチオ-1-(4-(4'-プロモフェノキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 3 0と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと4-プロモ  
25 フェノールから調製した4-(4'-プロモフェノキシ)ベンジルクロリド  
1.92g(6.5mmol)と4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン  
1.10g(6.5mmol)から4-アセチルチオ-1-(4-(4'-プロモフェノキシ)ベ

ンジル)ピロリジン-2-オン 955mg(収率 35%)を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.44(2H, d, J=8.9Hz), 7.20(2H, d, J=8.5Hz), 6.96(2H, d, J=8.5Hz),  
6.89(2H, d, J=8.9Hz), 4.46(1H, d, J=14.9Hz), 4.41(1H, d, J=14.9Hz),  
5 4.06(1H, m), 3.76(1H, dd, J=10.6, 7.5Hz), 3.18(1H, dd, J=10.6, 5.0Hz),  
2.92(1H, dd, J=17.4, 9.0Hz), 2.43(1H, dd, J=17.4, 6.1Hz), 2.32(3H, s)

実施例 35 4-メルカプト-1-(4-(4'-プロモフェノキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 31 と同様の方法により、実施例 34 で得られた 4-アセチルチオ-1-  
10 - (4-(4'-プロモフェノキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン  
330mg(0.8mmol)から、4-メルカプト-1-(4-(4'-プロモフェノキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン 240mg(収率 79%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.44(2H, d, J=8.9Hz), 7.23(2H, d, J=8.6Hz), 6.96(2H, d, J=8.6Hz),  
15 6.88(2H, d, J=8.9Hz), 4.48(1H, d, J=14.8Hz), 4.40(1H, d, J=14.8Hz),  
3.66(1H, dd, J=10.0, 7.2Hz), 3.55(1H, m), 3.17(1H, dd, J=10.0, 5.0Hz),  
2.92(1H, dd, J=17.1, 8.1Hz), 2.43(1H, dd, J=17.1, 6.1Hz),  
1.87(1H, d, J=6.7Hz)

実施例 36 4-アセチルチオ-1-(4-(4'-メトキシフェノキシ)ベンジ  
20 ル)ピロリジン-2-オン

実施例 30 と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと4-メトキシフェノールから調製した 4-(4'-メトキシフェノキシ)ベンジルクロリド  
1.75g(7.0mmol)と 4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン  
1.21g(7.0mmol)から 4-アセチルチオ-1-(4-(4'-メトキシフェノキシ)  
25 ベンジル)ピロリジン-2-オン 866mg(収率 33%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.15(2H, d, J=8.4Hz), 6.98(2H, d, J=9.0Hz), 6.89(2H, d, J=8.4Hz),

6. 89 (2H, d, J=9. 0Hz), 4. 45 (1H, d, J=15. 1Hz), 4. 38 (1H, d, J=15. 1Hz),  
 4. 05 (1H, m), 3. 81 (3H, s), 3. 74 (1H, dd, J=10. 6, 7. 6Hz),  
 3. 16 (1H, dd, J=10. 6, 5. 0Hz), 2. 91 (1H, dd, J=17. 4, 9. 0Hz),  
 2. 41 (1H, dd, J=17. 4, 6. 0Hz), 2. 31 (3H, s)

5 実施例 37 4-メルカプト-1-(4-(4'-メトキシフェノキシ)ベンジル)  
 ピロリジン-2-オン

実施例 31 と同様の方法により、実施例 36 で得られた 4-アセチルチオ-1-  
 -(4-(4'-メトキシフェノキシ)ベンジル)ピロリジン-2-オン  
 291mg (0. 9mmol) から、4-メルカプト-1-(4-(4'-メトキシフェノキシ)  
 10 ベンジル)ピロリジン-2-オン 291mg (収率 98%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7. 17 (2H, d, J=8. 4Hz), 6. 98 (2H, d, J=9. 0Hz), 6. 90 (2H, d, J=8. 4Hz),  
 6. 89 (2H, d, J=9. 0Hz), 4. 45 (1H, d, J=14. 7Hz), 4. 39 (1H, d, J=14. 7Hz),  
 3. 81 (3H, s), 3. 64 (1H, dd, J=10. 0, 7. 3Hz), 3. 53 (1H, m),  
 15 3. 15 (1H, dd, J=10. 0, 5. 1Hz), 2. 91 (1H, dd, J=17. 1, 8. 1Hz),  
 2. 42 (1H, dd, J=17. 1, 6. 2Hz), 1. 86 (1H, d, J=6. 8Hz)

実施例 38 トランス-4-アセチルチオ-5-ベンジルオキシメチル-1-(  
 4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

(1) 実施例 20 で合成した N-(エチルマロニル)-N-(4-フェノキシ  
 20 ベンジル)-O-ベンジル-D,L-セリン メチルエステル 14. 3 g (28. 3mmol) を  
 エタノール 140ml に溶解後、20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液  
 11. 1ml (28. 3mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、10%  
 ぐえん酸水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層は水で 2 回、飽和食塩水で  
 洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮乾固後、アセトニトリル  
 25 220ml に溶解し、水 700ml を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮  
 後、メタノール 165ml に溶解、攪拌しながら水素化ほう素ナトリウム  
 987mg (26. 1mmol) を少量ずつ加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下

で濃縮後、水を加えた後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層は水で2回、引き続き飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(20:80-0:100)で溶出し、シス-5-ベンジルオキシメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 8.32 g(収率 73%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.34(7H, m), 7.12(3H, m), 6.98(2H, m), 6.92(2H, d, J=8.3Hz),  
4.80(1H, d, J=15.3Hz), 4.53(1H, m), 4.48(1H, d, J=11.9Hz),  
10 4.40(1H, d, J=11.9Hz), 4.00(1H, d, J=15.3Hz), 3.71(1H, m), 3.65(2H, m),  
2.74(1H, dd, J=17.0, 7.9Hz), 2.53(1H, dd, J=17.0, 6.0Hz)

(2) シス-5-ベンジルオキシメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 500mg(1.24mmol)をクロロホルム 20ml に溶解後、氷冷下トリエチルアミン 864 μl(6.20mmol)、メタンスルホニルクロリド 480 μl(6.20mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルを加えて水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(30:70-20:80)で溶出し、シス-5-ベンジルオキシメチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 560mg(収率 94%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.34(7H, m), 7.13(3H, m), 7.00(2H, m), 6.92(2H, d, J=8.7Hz), 5.27(1H, m),  
4.85(1H, d, J=15.1Hz), 4.47(1H, d, J=11.9Hz), 4.42(1H, d, J=11.9Hz),  
4.06(1H, d, J=15.1Hz), 3.82(1H, m), 3.66(2H, m), 2.98(3H, s),  
25 2.91(1H, dd, J=17.0, 6.6Hz), 2.76(1H, dd, J=17.0, 7.9Hz)

(3) 5-ベンジルオキシメチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 560mg(1.16mmol)をエタノール 20ml

に溶解後、チオ酢酸カリウム 265mg (2.32mmol) を加え、4 時間加熱還流し、さらにチオ酢酸カリウム 265mg (2.32mmol) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルを加えて水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (60:40-50:50) で溶出し、トランス-4-アセチルチオ-5-ベンジルオキシメチル-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン 245mg (収率 46%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.32 (7H, m), 7.14 (2H, d, J=8.7Hz), 7.10 (1H, m), 6.98 (2H, m),

10 6.92 (2H, d, J=8.7Hz), 4.88 (1H, d, J=15.3Hz), 4.49 (1H, d, J=12.1Hz),

4.39 (1H, d, J=12.1Hz), 3.99 (1H, d, J=15.3Hz), 3.99 (1H, m), 3.57 (2H, m),

3.45 (1H, m), 3.13 (1H, dd, J=17.8, 9.1Hz), 2.33 (1H, m), 2.29 (3H, s)

実施例 39 トランス-5-ベンジルオキシメチル-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン

15 実施例 38 で得られたトランス-4-アセチルチオ-5-ベンジルオキシメチル-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン 145mg (0.314mmol) を酢酸 1ml、濃塩酸 1ml の混液に溶解し、100℃で 20 分攪拌した。反応液を氷水中に入れた後、酢酸エチルで 2 回抽出し、得られた有機層は水で 2 回、引き続き飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (50:50) で溶出し、トランス-5-ベンジルオキシメチル-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン 34.2mg (収率 26%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.33 (7H, m), 7.15 (2H, d, J=8.7Hz), 7.10 (1H, m), 6.98 (2H, m),

25 6.92 (2H, d, J=8.7Hz), 4.91 (1H, d, J=15.1Hz), 4.46 (1H, d, J=11.9Hz),

4.42 (1H, d, J=11.9Hz), 3.97 (1H, d, J=15.1Hz), 3.50 (2H, m), 3.42 (2H, m),

3.05 (1H, dd, J=17.3, 7.9Hz), 2.36 (1H, dd, J=17.3, 4.9Hz),

1. 79 (1H, d, J=6. 8Hz)

実施例 4 0 4-アセチルチオ-1-(3-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

5 実施例 3 0 と同様の方法により、3-フェノキシベンズアルデヒド (東京化成工業社製) から調製した 3-フェノキシベンジルクロリド 1. 23g (5. 6mmol) と 4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン 0. 97g (5. 6mmol) から 4-アセチルチオ-1-(3-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 704mg (収率 37%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

10 δ: 7. 38-7. 28 (3H, m), 7. 12 (1H, t, J=7. 4Hz), 7. 02-6. 86 (5H, m),

4. 48 (1H, d, J=14. 9Hz), 4. 39 (1H, d, J=14. 9Hz), 4. 05 (1H, m),

3. 75 (1H, dd, J=10. 6, 7. 5Hz), 3. 17 (1H, dd, J=10. 6, 4. 9Hz),

2. 91 (1H, dd, J=17. 4, 8. 9Hz), 2. 41 (1H, dd, J=17. 4, 5. 9Hz), 2. 31 (3H, s)

15 実施例 4 1 4-メルカプト-1-(3-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 3 1 と同様の方法により、実施例 4 0 で得られた 4-アセチルチオ-1-(3-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 200mg (0. 59mmol) から、4-メルカプト-1-(3-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 104mg (収率 59%) を無色油状物として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7. 38-7. 26 (3H, m), 7. 12 (1H, t, J=7. 4Hz), 7. 03-6. 87 (5H, m),

4. 48 (1H, d, J=14. 9Hz), 4. 40 (1H, d, J=14. 9Hz),

3. 65 (1H, dd, J=10. 1, 7. 2Hz), 3. 53 (1H, m), 3. 16 (1H, dd, J=10. 1, 5. 0Hz),

2. 91 (1H, dd, J=17. 1, 8. 1Hz), 2. 41 (1H, dd, J=17. 1, 6. 1Hz),

25 1. 84 (1H, d, J=6. 8Hz)

実施例 4 2 および実施例 4 3 3-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2, 6-ジオンおよび 3-アセチルチオ-1-[4-(4-プロモ

フェノキシ)ベンジル]ピペリジン-2, 6-ジオン

- (1) 文献記載の方法 (Tetrahedron Asymmetry Vol. 6, No. 6, pp1249-1252, 1995)により合成した $\alpha$ -フェニル N-tert-ブチルオキシカルボニルグルタミン酸エステル 4.91g(14.9mmol)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 4.28g(22.3mmol)、トリエチルアミン 15.8ml(113.1mmol)、4-フェノキシベンジルアミン 3.56g(17.9mmol)、クロロホルム 77ml の混合物を 5℃で 30 分間攪拌し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.41g(17.9mmol)を加え、55℃で 2 晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水で 3 回、飽和食塩水で 1 回、10%クエン酸水溶液で 3 回、続いて飽和食塩水で 1 回洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:ヘキサン(25:75)で溶出し、3-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2, 6-ジオン 1.46g (収率 24%) を茶色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.35-6.89(9H, m), 5.40(1H, brs), 4.93(1H, d, J=13.8Hz), 4.88(1H, d, J=13.8Hz), 4.31-4.26(1H, m), 2.93-2.85(1H, m), 2.78-2.66(1H, m), 2.51-2.47(1H, m), 1.88-1.73(1H, m), 1.46(9H, s).

- (2) 3-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2, 6-ジオン 1.21g(3.0mmol)をトリフルオロ酢酸 15ml に溶解し、直ちに減圧下に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを加え、晶出物を濾取し、3-アミノ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2, 6-ジオン 823mg (収率 90%) を淡青色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.36-6.89(9H, m), 4.91(2H, s), 3.53(1H, dd, J=12.4, 5.1Hz),

2. 94-2. 85 (1H, m), 2. 74-2. 61 (1H, m), 2. 27-2. 18 (1H, m),

1. 87-1. 72 (1H, m).

- (3) 3-アミノ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2, 6-ジオン 800mg (2. 6mmol) を酢酸エチル 2ml に懸濁し、25%臭化水素の酢酸溶液 2ml を加え、直ちに減圧下に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを加え、晶出物を濾取し、3-アミノ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2, 6-ジオン 臭化水素塩 881mg を調製した。このようにして得られた3-アミノ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2, 6-ジオン 臭化水素塩 1. 20g (3. 1mmol)、8. 84N 臭化水素水 7ml (61. 4mmol)、アセトニトリル 7ml、水 7ml の混合物を-5℃に冷却し、臭化カリウム 1. 83g (15. 4mmol)、および亜硝酸ナトリウム 530mg (7. 7mmol) に水 10ml を加えて調製した水溶液を1時間かけて滴下した。その後アセトニトリル 21ml、水 14ml を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた後、水で2回、飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：ヘキサン(10:90)で溶出して3-ブロモ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2, 6-ジオンおよび3-ブロモ-1-[4-(4-ブロモフェノキシ)ベンジル]ピペリジン-2, 6-ジオンの混合物(約2:1) 424mg を淡紫色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ: 7. 43-7. 40 (0. 7H, m), 7. 12-7. 07 (0. 7H, m), 7. 35-6. 85 (7. 3H, m), 4. 97 (1H, d, J=13. 8Hz), 4. 88 (1H, d, J=13. 8Hz), 4. 72 (1H, t, J=3. 1Hz), 3. 12-3. 00 (1H, m), 2. 81-2. 73 (1H, m), 2. 44-2. 20 (2H, m).

- (4) 3-ブロモ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2, 6-ジオン および 3-ブロモ-1-[4-(4-ブロモフェノキシ)ベンジル]ピペリジン-2, 6-ジオンの混合物(約2:1) 200mg、チオ酢酸カリウム 67mg (0. 6mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド 2ml の混合物を室温で30分間攪拌後、減圧下に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを加えて、水で3回、続いて飽和食塩水で洗浄し、酢酸



エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得た残留物を高速液体クロマトグラフィー（溶出溶媒 65%アセトニトリル/0.01Nリン酸緩衝液（pH6.3））に付し、3-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2,6-ジオン 108mg を淡青色油状物として、また3-アセチルチオ-1-[4-(4-ブロモフェノキシ)ベンジル]ピペリジン-2,6-ジオン 63mg を淡赤色油状物として得た。

3-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2,6-ジオン  
(実施例 4 2)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

10 δ: 7.35-6.90(9H, m), 4.96(1H, d, J=13.7Hz), 4.88(1H, d, J=13.8Hz),  
4.45(1H, dd, J=9.7, 4.9Hz), 2.91-2.70(2H, m), 2.42(3H, s),  
2.32-2.26(1H, m), 2.14-2.04(1H, m).

3-アセチルチオ-1-[4-(4-ブロモフェノキシ)ベンジル]ピペリジン-2,6-ジオン (実施例 4 3)

15 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.42-7.27(4H, m), 6.91-6.85(4H, m), 4.95(1H, d, J=13.8Hz),  
4.88(1H, d, J=13.8Hz), 4.44(1H, dd, J=9.8, 4.9Hz),  
2.90-2.70(2H, m), 2.41(3H, s), 2.34-2.23(1H, m), 2.14-2.01(1H, m).

実施例 4 4 3-ベンゾイルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2,6-ジオン

20 実施例 4 2 と同様にして得た 3-プロモ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2,6-ジオンおよび 3-プロモ-1-[4-(4-ブロモフェノキシ)ベンジル]ピペリジン-2,6-ジオンの混合物(約 5:1) 100mg から実施例 2 8 と同様にして 3-ベンゾイルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2,6-ジオン 86mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

25 δ: 8.00-7.95(2H, m), 7.65-6.86(12H, m), 5.00(1H, d, J=13.7Hz),

4. 93 (1H, d, J=13. 7Hz), 4. 67 (1H, dd, J=9. 7, 4. 9),

2. 98-2. 76 (2H, m), 2. 44-2. 13 (2H, m).

実施例 4 5 3-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2,  
6-ジオンおよび1-[4-(4-ブロモフェノキシ)ベンジル]-3-メルカプト  
5 ピペリジン-2, 6-ジオンの混合物

実施例 4 2 と同様にして得た 3-ブロモ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペ  
リジン-2, 6-ジオンおよび3-ブロモ-1-[4-(4-ブロモフェノキシ)  
ベンジル]ピペリジン-2, 6-ジオンの混合物 (約 2:1) 150mg、チオ酢酸カリウ  
ム 50mg (0. 4mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド 2ml の混合物を室温で 45 分間  
10 攪拌後、減圧下に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを加えて、水で 2 回、続いて  
飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に  
濃縮して得た残留物を酢酸 1ml、濃塩酸 1ml の混合液に溶解し、100℃で 25 分間  
攪拌した。減圧下に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを加えて、水で 3 回、飽和  
炭酸水素ナトリウム水溶液、リン酸緩衝液 (pH6. 8)、続いて飽和食塩水で洗浄し  
15 、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得た残留物を  
分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル: ヘキサン (2  
: 1)) で精製し、3-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-  
2, 6-ジオンおよび1-[4-(4-ブロモフェノキシ)ベンジル]-3-メルカ  
プトピペリジン-2, 6-ジオンの混合物 (約 2:1) を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7. 43-7. 40 (0. 7H, m), 7. 15-7. 07 (0. 7H, m), 7. 35-6. 85 (7. 3H, m),

4. 96 (1H, d, J=13. 8Hz), 4. 89 (1H, d, J=13. 8Hz), 3. 97-3. 93 (1H, m),

2. 99-2. 88 (1H, m), 2. 75-2. 65 (1H, m), 2. 40 (1H, d, J=4. 6Hz),

2. 39-2. 27 (1H, m), 2. 09-1. 96 (1H, m).

25 実施例 4 6 3-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2  
-オン

(1) 3-ヒドロキシ-2-ピペリドン 700mg (6. 1mmol、アルドリッチ社製)、

粉末化した水酸化カリウム 512mg (9.1mmol)、ジメチルスルホキシド 6ml の混合物に氷冷下、フェノキシベンジルクロリド 1.33g (6.1mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。酢酸エチルを加えた後、1 N 塩酸、水で 6 回、続いて飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：n-ヘキサン (20:80) で溶出して 3-ヒドロキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2-オン 781mg (収率 43%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.35-6.95 (9H, m), 4.60 (1H, d, J=14.5Hz),  
4.49 (1H, d, J=14.5Hz), 4.13-4.06 (1H, m), 3.26-3.22 (2H, m),  
2.30-2.26 (1H, m), 1.93-1.69 (4H, m).

(2) 3-ヒドロキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2-オン 909mg (3.1mmol) から実施例 2-1 と同様にして 3-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2-オン 1.13g (収率 99%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.37-6.96 (9H, m), 5.06 (1H, dd, J=7.9, 5.7Hz),  
4.58 (1H, d, J=14.6Hz), 4.52 (1H, d, J=14.4Hz),  
3.31 (3H, s), 3.29-3.20 (2H, m), 2.27-1.81 (4H, m).

(3) 3-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2-オン 400mg (1.1mmol)、チオ酢酸カリウム 146mg (1.3mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド 4ml の混合物を室温で 1 時間攪拌後、減圧下に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを加えて、水で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、続いて飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：ヘキサン (20:80) で溶出して 3-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2-オン 328mg (収率 87%) を淡赤～淡茶色油状物として得

た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.36-6.94 (9H, m), 4.60 (1H, d,  $J=14.5\text{Hz}$ ),

4.54 (1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 4.29 (1H, dd,  $J=7.7, 5.5\text{Hz}$ ),

5 3.34-3.21 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.30-2.20 (1H, m), 2.00-1.81 (3H, m).

実施例 47 3-ベンゾイルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2-オン

実施例 46 で得られた 3-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベン  
ンジル)ピペリジン-2-オン 200mg (0.5mmol)、チオ安息香酸 75  $\mu\text{l}$  (0.6mmol)  
10 、炭酸セシウム 87mg (0.3mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド 1ml の混合物を  
室温で 15 時間攪拌後、チオ安息香酸 6  $\mu\text{l}$  (0.1mmol)、炭酸セシウム 9mg (0.03mm  
ol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下に濃縮して得た残留物に酢酸エチルを  
加えて、水で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、続いて飽和食塩水で  
洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得た  
15 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：ヘキサン(8  
:92)で溶出して 3-ベンゾイルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン  
-2-オン 182mg (収率 82%) を淡赤色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.99-7.96 (2H, m), 7.60-6.95 (12H, m), 4.64 (1H, d,  $J=14.5\text{Hz}$ ),

20 4.58 (1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 4.51 (1H, dd,  $J=7.8, 5.8\text{Hz}$ ),

3.41-3.26 (2H, m), 2.40-2.30 (1H, m), 2.11-1.86 (3H, m).

実施例 48 3-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2-オン

実施例 46 で得た 3-アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジ  
ン-2-オン 127mg (0.4mmol) から実施例 29 と同様にして 3-メルカプト-1  
25 - (4-フェノキシベンジル)ピペリジン-2-オン 108mg (収率 96%) を茶色油状  
物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.37-6.94 (9H, m), 4.61 (1H, d, J=14.5Hz),

4.50 (1H, d, J=14.5Hz), 3.84-3.78 (1H, m),

3.34-3.20 (2H, m), 2.60 (1H, d, J=4.2Hz), 2.28-1.70 (4H, m).

- 5 実施例 49 S-[ (3R) -5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] チオカーバメート

実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン 400mg (1.34mmol) をクロロホルム 10ml に溶解し、N-クロロカルボニル イソシアナート 118.7 μl (1.47mmol) のクロロホルム 2ml 溶液に -18~-12℃ で滴下し、滴下終了後同温で 30 分間攪拌後、1 時間かけて 0℃ まで昇温後、室温で 12 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、6N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル (1:3)) で精製し、題記化合物 212mg (収率 46%) を白色固体として得た。

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.36-6.94 (9H, m), 5.59 (2H, br), 4.43 (2H, s), 4.08-4.03 (1H, m),

3.78 (1H, dd, J=10.7, 7.3Hz), 3.27 (1H, dd, J=10.7, 4.6Hz),

2.93 (1H, dd, J=17.4, 8.9Hz), 2.47 (1H, dd, J=17.4, 5.7Hz)

- 20 実施例 50 S-[ (3R) -5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] メチルチオカーバメート

実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン 220mg (0.74mmol) をクロロホルム 2ml に溶解し、メチル イソシアナート 50mg (0.88mmol)、トリエチルアミン 0.5 μl (触媒量) を加え、窒素雰囲気下 20 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、クロロホルムに溶解し、水で  
25 洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル (1:2, 1:3)) で精製し、n-ヘキサン: 酢酸エチルから粉末化して、題記化合物 198mg (収率 76%) を白色粉

末として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 : C, 62.44 ; H, 5.79 ; N, 7.66

実測値 : C, 62.46 ; H, 5.87 ; N, 7.66

- 5 実施例 5 1 S-[ (3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル ] エチルチオカーバメート

実施例 5 0 と同様にして、実施例 2 5 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 150mg (0.501mmol)、エチルイソシアナート 87.2  $\mu$ l (1.10mmol)、トリエチルアミン 13.9  $\mu$ l (0.102mmol) から、題記  
10 化合物 122mg (収率 66%) を無色針状晶として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{20}H_{22}N_2O_3S$ として

計算値 : C, 64.84 ; H, 5.99 ; N, 7.56

実測値 : C, 64.88 ; H, 6.04 ; N, 7.65

- 15 実施例 5 2 S-[5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)-3-ピロリジニル] プロピルカルバモチオエート

実施例 5 0 と同様にして、実施例 1 7 で得た 4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 100mg (0.33mmol)、プロピルイソシアナート 34  $\mu$ l (0.37mmol)、トリエチルアミン 47  $\mu$ l (0.33mmol) から、題記化合物 110mg (収率 87%) を無色針状晶として得た。

- 20  $^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  : 7.40-6.90 (9H, m), 5.45-5.30 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.15-4.00 (1H, m),

3.79 (1H, dd,  $J=7.4, 10.0$ Hz), 3.27 (1H, dd,  $J=4.8, 10.0$ Hz), 3.30-3.15 (2H, m),

2.92 (1H, dd,  $J=8.8, 16.0$ Hz), 2.46 (1H, dd,  $J=6.0, 18.0$ Hz), 1.65-1.45 (2H, m),

0.92 (3H, t,  $J=7.4$ Hz)

- 25 実施例 5 3 S-[5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)-3-ピロリジニル] フェニルカルバモチオエート

実施例 5 0 と同様にして、実施例 1 7 で得た 4-メルカプト-1-(4-フェ

ノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 100mg(0.33mmol)、フェニルイソシアナート 36  $\mu$ l(0.33mmol)、トリエチルアミン 47  $\mu$ l(0.33mmol)から、題記化合物 120mg(収率 87%)を無色針状晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 5      $\delta$ : 7.52-6.90(15H, m), 4.45(2H, s),  
       4.22-4.08(1H, m), 3.85(1H, dd, J=7.1, 12.0Hz),  
       3.34(1H, dd, J=4.2, 12.0Hz), 2.98(1H, dd, J=8.8, 18.0Hz),  
       2.53(1H, dd, J=5.2, 18.0Hz)

実施例 5 4   S-[ (3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピ  
 10   ロリジニル]   ベンジルチオカーバメート

実施例 2 5 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロ  
 リジン-2-オン 200mg(0.67mmol)をクロロホルム 2ml に溶解し、ベンジル イ  
 ソシアナート 99  $\mu$ l(0.80mmol)、トリエチルアミン 0.5  $\mu$ l(触媒量)を加え、窒  
 素雰囲気下 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフ  
 15   ィー(展開溶媒:クロロホルム:メタノール(20:1))で精製し、n-ヘキサン:  
       酢酸エチルから粉末化して、題記化合物 217mg(収率 75%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 20      $\delta$ : 7.37-6.94(14H, m), 5.71(1H, br), 4.40(4H, bs), 4.15-4.06(1H, m),  
       3.79(1H, dd, J=10.7, 7.3Hz), 3.28(1H, dd, J=10.7, 4.8Hz),  
       2.92(1H, dd, J=17.4, 8.9Hz), 2.46(1H, dd, J=17.4, 6.0Hz)

実施例 5 5   S-[ (3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピ  
       ロリジニル]   アセチルチオカーバメート

シアン酸銀 264mg(1.76mmol)、アセチルクロリド 125  $\mu$ l(1.76mmol)をトルエン  
 25   4ml に加え、70℃で 30 分間攪拌した。反応液を冷後、上清を用い実施例 2 5 で得  
       た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン  
       220mg(0.74mmol)を溶解し、トリエチルアミン 5.1  $\mu$ l(触媒量)を加え、室温で

20 分間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル（1：2））で精製し、n-ヘキサン：酢酸エチルから粉末化して、題記化合物 193mg（収率 68%）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 8.40 (1H, s), 7.37-6.95 (9H, m), 4.44 (2H, s), 4.40 (4H, bs),

4.12-4.02 (1H, m), 3.78 (1H, dd, J=10.7, 7.7Hz),

3.26 (1H, dd, J=10.7, 5.0Hz), 2.95 (1H, dd, J=17.5, 9.1Hz),

2.50 (1H, dd, J=17.5, 6.2Hz), 2.05 (3H, s)

実施例 56 S-[ (3R) -5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] ベンゾイルチオカーバメート

実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン 220mg (0.74mmol) をクロロホルム 2ml に溶解し、ベンゾイル  
イソシアナート 113 μl (0.81mmol)、トリエチルアミン 5.1 μl（触媒量）を加え、窒素雰囲気下 30 分間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル 1：2）で精製し、題記化合物 230mg（収率 70%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.97-6.92 (14H, m), 4.47-4.32 (2H, m), 4.14-4.04 (1H, m),

3.79 (1H, dd, J=10.7, 7.8Hz), 3.29 (1H, dd, J=10.7, 5.1Hz),

2.93 (1H, dd, J=17.5, 9.0Hz), 2.51 (1H, dd, J=17.5, 6.2Hz),

実施例 57 O-エチル S-[ (3R) -5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] イミドチオジカーボネート

実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン 220mg (0.74mmol) をクロロホルム 2ml に溶解し、エチル イソ



シアナトホルメート 93  $\mu$  l (0.81mmol)、トリエチルアミン 5.1  $\mu$  l (触媒量)を加え、窒素雰囲気下 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル 1: 2) で精製し、n-ヘキサン: 酢酸エチルから粉末化して、題記化合物 214mg (収率 70%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.69 (1H, bs), 7.37-6.94 (9H, m), 4.43 (2H, s), 4.24 (2H, q, J=7.1Hz),

4.07-4.03 (1H, m), 3.79 (1H, dd, J=10.7, 7.7Hz), 3.25 (1H, dd, J=10.7, 5.1Hz),

2.94 (1H, dd, J=17.5, 9.1Hz), 2.50 (1H, dd, J=17.5, 6.3Hz), 1.31 (3H, t, J=7.1Hz)

10 実施例 5.8 エチル [ ( { [ (3R) - 5 - オキソ - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジニル ] スルファニル } カルボニル ) アミノ ] アセテート

実施例 5.0 と同様にして 実施例 2.5 で得た (R) - 4 -メルカプト - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - オン 300mg (1.00mmol)、イソシアナト酢酸エチルエステル 246  $\mu$  l (2.20mmol)、トリエチルアミン 41.7  $\mu$  l (0.300mmol) から、題記化合物 417mg (収率 97%) を無色油状物として得た。

元素分析値 (%) : C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S · 0.4H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 60.64 ; H, 5.74 ; N, 6.43

実測値 : C, 60.60 ; H, 5.70 ; N, 6.43

20 実施例 5.9 [ ( { [ (3R) - 5 - オキソ - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジニル ] スルファニル } カルボニル ) アミノ ] 酢酸

25 実施例 5.8 で得られたエチル [ ( { [ (3R) - 5 - オキソ - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジニル ] スルファニル } カルボニル ) アミノ ] アセテート 225mg (0.525mmol) を酢酸 3ml、濃塩酸 3ml の混液に溶解後、100℃で 25 分加熱攪拌した。反応液を氷水中に入れた後、酢酸エチルで 2 回抽出、酢酸エチル層は水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール (95:5) 溶出画分を濃縮、エーテルから粉末化して、題記化合物 123mg (収率

59%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%) :  $C_{20}H_{20}N_2O_5S$ として

計算値 : C, 59.99 ; H, 5.03 ; N, 7.00

実測値 : C, 59.81 ; H, 4.92 ; N, 7.07

- 5 実施例60 エチル 3- [ ( { [ (3R) - 5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] スルファニル } カルボニル) アミノ ] プロパノエート

実施例25で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 200mg(0.67mmol)をクロロホルム 2ml に溶解し、エチル 3-イソシアナトプロピオネート 106  $\mu$ l(0.80mmol)、トリエチルアミン 0.5  $\mu$ l (触媒量)を加え、窒素雰囲気下 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 : クロロホルム : メタノール(20 : 1)) で精製し、題記化合物 243mg(収率 82%)を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )

- 15  $\delta$  : 7.37-6.94(9H, m), 5.94(1H, br), 4.43(2H, s), 4.16(2H, q, J=7.1Hz),  
4.09-4.02(1H, m), 3.76(1H, dd, J=10.6, 7.5Hz), 3.53(2H, br)  
3.25(1H, dd, J=10.6, 5.0Hz), 2.91(1H, dd, J=17.3, 8.9Hz),  
2.53(2H, t, J=5.9Hz), 2.45(1H, dd, J=17.4, 6.2Hz), 1.26(3H, t, J=7.1Hz)

- 20 実施例61 N- ( { [ (3R) - 5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] スルファニル } カルボニル) - $\beta$ -アラニン

実施例60で得た、エチル 3- [ ( { [ (3R) - 5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] スルファニル } カルボニル) アミノ ] プロパノエート 261mg(0.59mmol)を濃塩酸-酢酸(1 : 1)の混液 3ml に溶解し、100℃で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 : クロロホルム : メタノール(10 : 1)) で精製し、題記化合物 170mg(収率 70%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ : 8.31 (1H, br), 7.42-6.95 (9H, m), 4.39 (1H, d, J=15.1Hz),

4.33 (1H, d, J=15.1Hz), 3.98-3.90 (1H, m), 3.71 (1H, dd, J=10.4, 7.3Hz),

3.26 (2H, t, J=6.5Hz), 3.16 (1H, dd, J=10.4, 4.5Hz), 2.83 (1H, dd, J=17.0, 8.6Hz),

5 2.36 (2H, t, J=6.9Hz), 2.27 (1H, dd, J=17.0, 5.6Hz)

実施例 6 2 S-[(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル] ジメチルカルバモチオエート

実施例 2 5 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 200mg (0.67mmol)、N,N-ジメチルカルボニルクロリド 68  
 10 μl (0.73mmol) をクロロホルム 1ml に溶解し、トリエチルアミン 102 μl (0.73mmol) のクロロホルム 1ml 溶液を 0℃ で滴下し、滴下終了後室温で 1 時間攪拌した。次に 60% 水素化ナトリウム 27mg (0.67mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌し、反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマト  
 15 グラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル (1:2)) で精製し、題記化合物 153mg (収率 62%) を淡黄色油状物として得た。

元素分析値 (%) : C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S · 0.1 H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 64.52 ; H, 6.01 ; N, 7.52

実測値 : C, 64.38 ; H, 6.05 ; N, 7.41

20 実施例 6 3 S-[(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル] 4-モルホリンカルボチオエート

実施例 6 2 と同様にして、実施例 2 5 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 150mg (0.501mmol)、モルホリンカルボニルクロリド 451 μl (3.85mmol)、60% 水素化ナトリウム 140mg (3.50mmol) から  
 25 、題記化合物 185mg (収率 90%) を無色油状物として得た。

元素分析値 (%) : C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · 0.3 H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 63.23 ; H, 5.93 ; N, 6.70

実測値: C, 63.09; H, 5.95; N, 6.66

実施例 64 S-[ (3R) -5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] プロパンチオエート

実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン 200mg (0.67mmol)、プロピオニルクロリド 64  $\mu$ l (0.73mmol) をクロロホルム 2ml に溶解し、トリエチルアミン 102  $\mu$ l (0.73mmol) のクロロホルム 1ml 溶液を 0℃ で滴下し、滴下終了後 0℃ で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル (1:1)) で精製し、題記化合物 228mg (収率 96%) を淡桃色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.37-6.95 (9H, m), 4.46 (1H, d, J=14.7Hz), 4.40 (1H, d, J=14.7Hz), 4.10-4.01 (1H, m), 3.76 (1H, dd, J=10.7, 7.5Hz), 3.17 (1H, dd, J=10.7, 5.0Hz), 2.92 (1H, dd, J=17.4, 9.0Hz), 2.55 (2H, t, J=7.5Hz), 2.42 (1H, dd, J=17.4, 6.0Hz), 1.16 (3H, t, J=7.5Hz)

実施例 65 S-[ (3R) -5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] ブタンチオエート

実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン 200mg (0.67mmol)、ブチリルクロリド 76  $\mu$ l (0.73mmol) をクロロホルム 2ml に溶解し、トリエチルアミン 102  $\mu$ l (0.73mmol) のクロロホルム 1ml 溶液を 0℃ で滴下し、滴下終了後 0℃ で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル (1:1)) で精製し、題記化合物 228mg (収率 92%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.37-6.95 (9H, m), 4.47 (1H, d,  $J=14.7$ Hz), 4.39 (1H, d,  $J=14.7$ Hz),  
4.10-4.01 (1H, m), 3.76 (1H, dd,  $J=10.7, 7.5$ Hz), 3.16 (1H, dd,  $J=10.7, 4.9$ Hz),  
2.92 (1H, dd,  $J=17.4, 8.9$ Hz), 2.51 (2H, t,  $J=7.4$ Hz),  
2.42 (1H, dd,  $J=17.4, 5.9$ Hz), 1.73-1.60 (2H, m), 1.16 (3H, t,  $J=7.5$ Hz)

5 実施例 66 S-[5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)-3-ピロリ  
ジニル] ペンタンチオエート

実施例 64 と同様にして、実施例 17 で得た 4-メルカプト-1-(4-フェ  
10 ノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 100mg (0.33mmol)、吉草酸クロリド  
48mg (0.40mmol)、トリエチルアミン 57  $\mu$ l (0.40mmol) から、題記化合物 78mg (収  
率 62%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.40-6.90 (9H, m), 4.48 (1H, d,  $J=16.0$ Hz), 4.40 (1H, d,  $J=14.0$ Hz),  
4.12-3.97 (1H, m), 3.77 (1H, dd,  $J=7.5, 10.0$ Hz), 3.17 (1H, dd,  $J=4.9, 10.0$ Hz),  
2.93 (1H, dd,  $J=8.9, 16.0$ Hz), 2.53 (2H, t,  $J=7.8$ Hz), 2.43 (1H, dd,  $J=6.0, 18.0$ Hz),  
15 1.70-1.55 (2H, m), 1.42-1.24 (2H, m), 0.90 (3H, t,  $J=7.3$ Hz)

実施例 67 S-[(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピ  
ロリジニル] 2-メチルプロパンチオエート

実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロ  
リジン-2-オン 200mg (0.67mmol)、イソブチリルクロリド 77  $\mu$ l (0.73mmol)  
20 をクロロホルム 2ml に溶解し、トリエチルアミン 102  $\mu$ l (0.73mmol) のクロロホ  
ルム 1ml 溶液を 0℃ で滴下し、滴下終了後 0℃ で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下  
で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリ  
ウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: n-  
ヘキサン: 酢酸エチル (1:1)) で精製し、題記化合物 223mg (収率 91%) を無色油  
25 状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.06-6.95 (9H, m), 4.47 (1H, d,  $J=14.6$ Hz), 4.39 (1H, d,  $J=14.7$ Hz),

4. 07-3. 73 (1H, m), 3. 76 (1H, dd, J=10. 6, 7. 4Hz), 3. 15 (1H, dd, J=10. 6, 4. 8Hz),  
 2. 92 (1H, dd, J=17. 4, 8. 9Hz), 2. 77-2. 63 (1H, m), 2. 42 (1H, dd, J=17. 4, 5. 8Hz),  
 1. 19-1. 15 (6H, m)

5 実施例 68 S-[5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)-3-ピロリ  
 ジニル] 2-フェニルエタンチオエート

実施例 64 と同様にして、実施例 17 で得た 4-メルカプト-1-(4-フェ  
 ノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 100mg (0. 33mmol)、フェニルアセチルクロ  
 リド 57mg (0. 37mmol)、トリエチルアミン 57  $\mu$ l (0. 40mmol) から、題記化合物 61mg (収率 44%) を無色油状物として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7. 40-6. 90 (14H, m), 4. 45 (1H, d, J=14. 8Hz), 4. 36 (1H, d, J=14. 7Hz),  
 4. 10-3. 95 (1H, m), 3. 79 (2H, s), 3. 74 (1H, dd, J=7. 5, 10. 0Hz),  
 3. 14 (1H, dd, J=4. 9, 10. 0Hz), 2. 90 (1H, dd, J=9. 0, 18. 0Hz),  
 2. 40 (1H, dd, J=6. 1, 18. 0Hz)

15 実施例 69 S-[5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)-3-ピロリ  
 ジニル] -(4-クロロフェニル) エタンチオエート

実施例 64 と同様にして、実施例 17 で得た 4-メルカプト-1-(4-フェ  
 ノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 100mg (0. 33mmol)、p-クロロフェニルアセ  
 チルクロリド 76mg (0. 40mmol)、トリエチルアミン 57  $\mu$ l (0. 40mmol) から、題記化  
 20 合物 85mg (収率 57%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7. 40-6. 90 (13H, m), 4. 45 (1H, d, J=14. 7Hz), 4. 37 (1H, d, J=14. 7Hz),  
 4. 10-3. 95 (1H, m), 3. 75 (2H, s), 3. 74 (1H, dd, J=7. 5, 10. 0Hz),  
 3. 13 (1H, dd, J=4. 9, 12. 0Hz), 2. 90 (1H, dd, J=8. 8, 18. 0Hz),  
 25 2. 38 (1H, dd, J=5. 9, 20. 0Hz)

実施例 70 S-[5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)-3-ピロリ  
 ジニル] 2, 2-ジフェニルエタンチオエート

実施例 6 4 と同様にして、実施例 1 7 で得た 4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 50mg (0.17mmol)、ジフェニルアセチルクロリド 58mg (0.25mmol)、トリエチルアミン 57  $\mu$  l (0.40mmol) から、題記化合物 57mg (収率 69%) を無色油状物として得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.40-6.90 (19H, m), 5.13 (1H, s), 4.45 (1H, d, J=14.5Hz),  
4.36 (1H, d, J=14.7Hz), 4.14-4.00 (1H, m), 3.77 (1H, dd, J=7.4, 10.0Hz),  
3.16 (1H, dd, J=4.8, 12.0Hz), 2.92 (1H, dd, J=8.9, 18.0Hz),  
2.41 (1H, dd, J=5.9, 18.0Hz)

10 実施例 7 1 エチル 3-オキソ-3- { [ (3R) -5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] スルファニル} プロパノエート

実施例 2 5 で得た (R) -4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン 200mg (0.67mmol)、エチル-3-クロロ-3-オキソプロピオネート 94  $\mu$  l (0.73mmol) をクロロホルム 1ml に溶解し、トリエチルアミン 102  $\mu$  l (0.73mmol) のクロロホルム 1ml 溶液を 0℃ で滴下し、滴下終了後 0℃ で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル (1:2)) で精製し、  
15 題記化合物 175mg (収率 63%) を無色油状物として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.37-6.95 (9H, m), 4.43 (2H, s), 4.19 (2H, q, J=7.1Hz), 4.14-4.09 (1H, m),  
3.78 (1H, dd, J=10.7, 7.5Hz), 3.55 (2H, s), 3.20 (1H, dd, J=10.7, 4.8Hz),  
2.94 (1H, dd, J=17.4, 8.9Hz), 2.44 (1H, dd, J=17.4, 5.9Hz), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz)

25 実施例 7 2 tert-ブチル 3-オキソ-3- { [ (3R) -5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] スルファニル} プロパノエート  
モノ-tert-ブチル マロネート 124  $\mu$  l (0.73mmol) をアセトニトリル 1ml に溶解し、N, N-カルボニルジイミダゾール 130 mg (0.73mmol) を加え 1 時間攪拌

- 後、実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 200mg (0.67mmol) のアセトニトリル 1ml 溶液を加え、10 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、0.1N 塩酸で 2 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル(1:2)）で精製し、  
 5 題記化合物 180mg (収率 61%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ : 7.37-6.95 (9H, m), 4.43 (2H, s), 4.14-4.06 (1H, m),  
 3.78 (1H, dd, J=10.7, 7.5Hz), 3.47 (2H, s), 3.20 (1H, dd, J=10.7, 4.8Hz),  
 10 2.93 (1H, dd, J=17.4, 9.0Hz), 2.44 (1H, dd, J=17.4, 5.9Hz), 1.53 (9H, s)

実施例 73 3-オキソ-3-{ [(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル] スルファニル} プロパン酸

- 実施例 72 で得た tert-ブチル 3-オキソ-3-{ [(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル] スルファニル} プロパノ  
 15 エート 224mg (0.51mmol)、トリエチルシラン 203 μl (1.28mmol) をトリフルオロ酢酸 2ml とクロロホルム 2ml の混液に溶解し、5 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、1N 塩酸、1N 塩酸および飽和食塩水の混液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、酢酸エチルから粉末化して、題記化合物 151mg (収率 77%) を白色粉末として得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

- δ : 7.42-6.97 (9H, m), 4.40 (1H, d, J=15.1Hz), 4.35 (1H, d, J=15.1Hz),  
 4.11-4.02 (1H, m), 3.76 (1H, dd, J=10.6, 7.4Hz), 3.66 (2H, s),  
 3.16 (1H, dd, J=10.6, 4.3Hz), 2.90 (1H, dd, J=17.1, 8.8Hz),  
 2.30 (1H, dd, J=17.1, 5.2Hz)

- 25 実施例 74 エチル 4-オキソ-4-{ [(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル] スルファニル} ブタノエート

モノ-エチル サクシネート 113 μl (0.88mmol) をアセトニトリル 1ml に溶解



し、N,N-カルボニルジイミダゾール 130 mg (0.73mmol)を加え 30 分間攪拌後、実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 200mg (0.67mmol) のアセトニトリル 1ml 溶液を加え、10 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、1N 塩酸で 2 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル(1:2)）で精製し、  
 5 題記化合物 236mg (収率 75%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.37-6.95 (9H, m), 4.43 (2H, s), 4.11-4.04 (3H, m),

10 3.75 (1H, dd, J=10.6, 7.5Hz), 3.17 (1H, dd, J=10.6, 5.0Hz),

2.91 (1H, dd, J=17.4, 8.9Hz), 2.86 (2H, t, J=7.1Hz), 2.62 (2H, t, J=6.9Hz),

2.42 (1H, dd, J=17.4, 6.0Hz), 1.24 (3H, t, J=7.1Hz)

実施例 75 4-オキソ-4-{ [(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル] スルファニル} ブタン酸

15 実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 200mg (0.67mmol)、無水こはく酸 67mg (0.67 mmol) を THF 2ml に溶解し、60%水素化ナトリウム 27mg (0.67mmol)を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール (5:1)）で精製し、  
 20 題記化合物 163mg (収率 61%) を淡茶色油状物として得た。

元素分析値 (%) : C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S · 0.1H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 62.85 ; H, 5.32 ; N, 3.49

実測値 : C, 62.80 ; H, 5.12 ; N, 3.52

25 実施例 76 (3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル メチルジチオカーバメート

実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロ

リジン-2-オン 220mg(0.74mmol)をクロロホルム 2ml に溶解し、メチル イソチオシアナート 59mg(0.81mmol)、トリエチルアミン 5.1  $\mu$ l (触媒量)を加え、窒素雰囲気下 12 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル(1:2)) で精製し、題記化合物 75mg(収率 27%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 8.30-7.98(1H, m), 7.35-6.92(9H, m), 4.56-4.49(1H, m),

4.44(1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 4.36(1H, d,  $J=14.7\text{Hz}$ ), 3.89(1H, dd,  $J=11.1, 6.9\text{Hz}$ ),

3.37(1H, dd,  $J=11.1, 3.0\text{Hz}$ ), 3.19(3H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.02(1H, dd,  $J=17.9, 8.9\text{Hz}$ ),

2.55(1H, dd,  $J=17.7, 4.0\text{Hz}$ )

実施例 77 (3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル エチルジチオカーバメート

実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 220mg(0.74mmol)をクロロホルム 2ml に溶解し、エチル イソチオシアナート 71  $\mu$ l (0.81mmol) および予め調製したトリエチルアミン 5.1  $\mu$ l (触媒量)および酢酸 2.1  $\mu$ l (触媒量)のクロロホルム 0.1ml 溶液を加え、窒素雰囲気下 2 日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、0.1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル(1:2)) で精製し、題記化合物 211mg(収率 74%)を淡桃色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.61-6.91(10H, m), 4.51-4.38(3H, m), 3.91-3.84(1H, m), 3.74-3.32(3H, m),

3.06-2.97(1H, m), 2.55-2.48(1H, m), 1.26(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )

実施例 78 (4R)-4-[(メトキシカルボニル)ジスルファニル]-2-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン

実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 50mg(0.17mmol)をメタノール 1ml に溶解し、メトキシカルボニル

ルスルフェニル クロリド  $17 \mu\text{l}$  ( $0.18\text{mmol}$ ) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮し、題記化合物  $62\text{mg}$  (収率  $95\%$ ) を淡茶色油状物として得た。

5 元素分析値 (%) :  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}_2$  として

計算値 : C, 58.59 ; H, 4.92 ; N, 3.60

実測値 : C, 58.29 ; H, 4.95 ; N, 3.61

実施例 79 (4R) - 4 - (エチルジスルファニル) - 1 - (4-フェノキシベンジル) - 2-ピロリジノン

10 実施例 78 で得た (4R) - 4 - [(メトキシカルボニル) ジスルファニル] - 2-オキソ-1 - (4-フェノキシベンジル) ピロリジン  $220\text{mg}$  ( $0.57\text{mmol}$ ) をクロロホルム  $1\text{ml}$ 、メタノール  $1\text{ml}$  の混液に溶解し、エタントール  $209 \mu\text{l}$  ( $2.82\text{mmol}$ )、トリエチルアミン  $0.4 \mu\text{l}$  (触媒量) を加え、窒素雰囲気下室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 : n-ヘキサン : 酢酸エチル (1 : 2)) で精製し、題記化合物  $140\text{mg}$  (収率  $69\%$ ) を無色油状物として得た。

15 元素分析値 (%) :  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}_2$  として

計算値 : C, 63.48 ; H, 5.89 ; N, 3.90

20 実測値 : C, 63.31 ; H, 5.91 ; N, 4.09

実施例 80 (4R) - 4 - (ヘキシルジスルファニル) - 1 - (4-フェノキシベンジル) - 2-ピロリジノン

25 実施例 78 で得た (4R) - 4 - [(メトキシカルボニル) ジスルファニル] - 2-オキソ-1 - (4-フェノキシベンジル) ピロリジン  $200\text{mg}$  ( $0.51\text{mmol}$ ) をクロロホルム  $1\text{ml}$ 、メタノール  $1\text{ml}$  の混液に溶解し、1-ヘキサントール  $362 \mu\text{l}$  ( $2.57\text{mmol}$ )、トリエチルアミン  $0.4 \mu\text{l}$  (触媒量) を加え、窒素雰囲気下室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、 $0.1\text{N}$  塩酸、

飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル(1:1)）で精製し、題記化合物 157mg(収率 74%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 5      $\delta$ : 7.37-6.96(9H, m), 4.47(1H, d, J=14.7Hz), 4.41(1H, d, J=14.7Hz),  
 3.64-3.51(2H, m), 3.33(1H, dd, J=9.9, 3.5Hz), 2.83(1H, dd, J=17.4, 8.0Hz),  
 2.65(1H, t, J=7.3Hz), 2.56(1H, dd, J=17.5, 4.8Hz), 1.68-1.57(2H, m),  
 1.40-1.27(6H, m), 0.88(3H, t, J=6.7Hz)

- 10    実施例 81    (4R)-4-(tert-ブチルジスルファニル)-1-(4-フェノキシベンジル)-2-ピロリジノン

- 15    実施例 78 で得た (4R)-4-[(メトキシカルボニル)ジスルファニル]-2-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン 220mg(0.57mmol)をクロロホルム 1ml、メタノール 1ml の混液に溶解し、2-メチル-2-プロパンチオール 319  $\mu$ l (2.83mmol)、トリエチルアミン 0.4  $\mu$ l (触媒量)を加え、窒素雰囲気  
 15    下室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル(1:2)）で精製し、題記化合物 183mg(収率 84%)を白色固体として得た。

元素分析値(%)：C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>として

- 20    計算値：C, 65.08；H, 6.50；N, 3.61

実測値：C, 65.02；H, 6.26；N, 3.65

実施例 82    エチル 2-{[(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル]ジスルファニル}アセテート

- 25    実施例 78 で得た (4R)-4-[(メトキシカルボニル)ジスルファニル]-2-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン 220mg(0.57mmol)をクロロホルム 1ml、メタノール 1ml の混液に溶解し、エチル 2-メルカプトアセテート 68  $\mu$ l (0.62mmol)、トリエチルアミン 0.4  $\mu$ l (触媒量)を加え、室温で

2 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、不溶物を濾去後、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル(1:2)）で精製し、題記化合物 51mg(収率 22%)を無色油状物として得た。

5 元素分析値 (%) :  $C_{21}H_{23}NO_4S_2$ として

計算値 : C, 60.41 ; H, 5.55 ; N, 3.35

実測値 : C, 60.32 ; H, 5.53 ; N, 3.45

実施例 83 2- { [ (3R) - 5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] ジスルファニル} 酢酸

10 実施例 78で得た (4R) - 4- [ (メトキシカルボニル) ジスルファニル] - 2-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン 220mg(0.57mmol)をメタノール 2ml に溶解し、メルカプト酢酸 39  $\mu$ l (0.57mmol)、トリエチルアミン 0.8  $\mu$ l (触媒量)を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、1N 塩酸で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減  
15 圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール (5:1)）で精製し、酢酸エチルから粉末化して、題記化合物 136mg(収率 62%)を白色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  : 7.41-6.97 (9H, m), 4.43 (1H, d, J=14.8Hz), 4.32 (1H, d, J=14.8Hz),

20 3.86-3.16 (7H, m), 2.85 (1H, dd, J=17.4, 8.2Hz), 2.31 (1H, dd, J=17.4, 3.7Hz)

実施例 84 エチル 3- { [ (3R) - 5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] ジスルファニル} プロパノエート

実施例 78で得た (4R) - 4- [ (メトキシカルボニル) ジスルファニル] - 2-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン 200mg(0.51mmol)を  
25 クロロホルム 1ml、メタノール 1ml の混液に溶解し、エチル 3-メルカプトプロピオネート 332  $\mu$ l (2.57mmol)、トリエチルアミン 0.4  $\mu$ l (触媒量)を加え、室温で 30 分間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、0.1N 塩

酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル（1：2））で精製し、題記化合物 72mg（収率 33%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 5     δ: 7.36-6.95 (9H, m), 4.47 (1H, d, J=14.7Hz), 4.40 (1H, d, J=14.7Hz),  
       4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 3.65-3.54 (2H, m), 3.36-3.30 (1H, m),  
       2.92-2.79 (3H, m), 2.68 (2H, t, J=7.0Hz), 2.52 (1H, dd, J=17.5, 4.4Hz),  
       1.26 (3H, t, J=7.0Hz)

- 実施例 85   3- { [ (3R) - 5-オキソ-1- (4-フェノキシベンジル)  
 10   ピロリジニル] ジスルファニル } プロパン酸

- 実施例 78 で得た (4R) - 4- [ (メトキシカルボニル) ジスルファニル]  
       - 2-オキソ-1- (4-フェノキシベンジル) ピロリジン 200mg (0.51mmol) を  
       メタノール 2ml に溶解し、3-メルカプトプロピオン酸 45 μl (0.51mmol)、トリ  
       エチルアミン 0.4 μl (触媒量) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下  
 15   で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール（10  
       : 1））で精製し、題記化合物 188mg（収率 91%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

- δ: 7.41-6.95 (9H, m), 4.43 (1H, d, J=14.8Hz), 4.31 (1H, d, J=14.9Hz),  
       3.78-3.71 (1H, m), 3.65 (1H, dd, J=10.7, 6.7Hz), 3.25 (1H, dd, J=10.7, 2.9Hz),  
 20   2.89-2.78 (3H, m), 2.57 (2H, t, J=6.8Hz), 2.31 (1H, dd, J=17.3, 3.8Hz),

- 実施例 86   2- { [ (3R) - 5-オキソ-1- (4-フェノキシベンジル)  
       ピロリジニル] ジスルファニル } 安息香酸

- 実施例 25 で得た (R) - 4-メルカプト-1- (4-フェノキシベンジル) ピロ  
       リジン-2-オン 200mg (0.67mmol) を 95% エタノール 3ml に溶解し、O-カルボキ  
 25   シフェニル O-カルボキシベンゼンチオールスルホネート 226mg (0.67mmol) を  
       加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、クロロホルムに溶解し、  
       不溶物を濾去後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メ

タノール (8:1)) で精製し、題記化合物 185mg (収率 61%) を無色油状物として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{24}H_{21}NO_4S_2 \cdot 0.25H_2O$  として

計算値 : C, 63.20 ; H, 4.75 ; N, 3.07

5 実測値 : C, 63.05 ; H, 4.66 ; N, 2.97

実施例 87 (4R) - 4 - [ (2-ニトロフェニル) ジスルファニル ] - 1 - (4-フェノキシベンジル) - 2-ピロリジノン

実施例 25 で得た (R) - 4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 200mg (0.67mmol) を酢酸 2ml に溶解し、2-ニトロベンゼンスル  
 10 フェニル クロリド 133mg (0.70mmol) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄し、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 : n-ヘキサン : 酢酸エチル (1:2)) で精製し、題記化合物 272mg (収率 90%) を淡黄色油状物として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{23}H_{20}N_2O_4S_2$  として

15 計算値 : C, 61.04 ; H, 4.45 ; N, 6.19

実測値 : C, 60.99 ; H, 4.51 ; N, 6.05

実施例 88 (4-アミノ-2-メチル-5-ピリミジニル) メチル ( (Z) - 4-ヒドロキシ-1-メチル-2- { [ (3R) - 5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル ] ジスルファニル } - 1-ブテニル) ホルムアミ  
 20 ド

実施例 78 で得た (4R) - 4 - [ (メトキシカルボニル) ジスルファニル ] - 2-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン 100mg (0.26mmol) をエタノール 1ml に溶解し、チアミン塩酸塩 87mg (0.26mmol)、10N 水酸化ナトリウム水溶液 77  $\mu$ l (0.77mmol)、酢酸 15  $\mu$ l (0.26mmol) およびエタノール 1ml の混  
 25 合物に加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 :

クロロホルム：メタノール（10：1）で精製し、題記化合物 68mg（収率 45%）を白色泡状物として得た。

元素分析値（%）： $C_{29}H_{33}N_5O_4S_2 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値：C, 59.16；H, 5.82；N, 11.89

5 実測値：C, 59.14；H, 5.99；N, 11.97

実施例 89 (4R) - 4 - (メチルスルファニル) - 1 - (4 - フェノキシベンジル) - 2 - ピロリジノン

10 実施例 25 で得た (R) - 4 - メルカプト - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - オン 220mg (0.74mmol)、ヨードメタン 50  $\mu$ l (0.81mmol) を THF 2ml に溶解し、60% 水素化ナトリウム 29mg (0.74mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、0.1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル（1：2））で精製し、題記化合物 180mg（収率 78%）を無色油状物として得た。

15 元素分析値（%）： $C_{18}H_{19}NO_2S$ として

計算値：C, 68.98；H, 6.11；N, 4.47

実測値：C, 68.80；H, 6.00；N, 4.57

実施例 90 (4R) - 4 - [(2 - ヒドロキシエチル) スルファニル] - 1 - (4 - フェノキシベンジル) - 2 - ピロリジノン

20 実施例 25 で得た (R) - 4 - メルカプト - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - オン 200mg (0.67mmol)、2-プロモエタノール 47  $\mu$ l (0.67mmol) を THF 2ml に溶解し、60% 水素化ナトリウム 27mg (0.67mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール（15：1））で精製し、題記化合物 149mg（収率 65%）を淡茶色油状物として得た。

25 元素分析値（%）： $C_{19}H_{21}NO_3S$ として



計算値: C, 66.45; H, 6.16; N, 4.08

実測値: C, 66.30; H, 6.08; N, 4.05

実施例 9 1 2- { [ (3R) - 5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル] スルファニル} 酢酸

- 5 実施例 2 5 で得た (R) - 4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 199mg (0.66mmol)、プロモ酢酸 47mg (0.66mmol) を THF 2ml に溶解し、60%水素化ナトリウム 27mg (1.33mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、1N 塩酸で 2 回、飽和食塩水で洗淨した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィ- (展開溶媒: クロロホルム: メタノール (1:3)) で精製し、題記化合物 138mg (収率 58%) を淡茶色油状物として得た。
- 10

元素分析値 (%) :  $C_{19}H_{19}NO_4S \cdot 0.8H_2O$  として

計算値: C, 61.37; H, 5.58; N, 3.76

実測値: C, 61.15; H, 5.32; N, 3.95

- 15 実施例 9 2 エチル 3- { [ (3R) - 5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル] スルファニル} プロパノエート

- 実施例 8 9 と同様にして、実施例 2 5 で得た (R) - 4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 150mg (0.501mmol)、3-プロモプロピオン酸エチル 70.7  $\mu$  l (0.551mmol)、60%水素化ナトリウム 20.0mg (0.501mmol) から、題記化合物 145mg (収率 72%) を無色油状物として得た。
- 20

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$ : 7.34 (2H, m), 7.20 (2H, d, J=8.3Hz), 7.11 (1H, m), 7.01 (2H, m),

6.97 (2H, d, J=8.3Hz), 4.43 (2H, s), 4.15 (1H, q, J=7.2Hz),

3.61 (1H, dd, J=10.2, 7.5Hz), 3.49 (1H, m), 3.19 (1H, dd, J=10.2, 5.3Hz),

- 25 2.86 (1H, dd, J=17.0, 8.3Hz), 2.79 (2H, t, J=7.2Hz), 2.57 (2H, t, J=7.2Hz),

2.43 (1H, dd, J=17.0, 6.4Hz), 1.26 (3H, t, J=7.2Hz)

実施例 9 3 3- { [ (3R) - 5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)

ピロリジニル] スルファニル} プロパン酸

実施例 89 と同様にして、実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 150mg(0.501mmol)、3-プロモプロピオン酸 76.6  $\mu$ l(0.501mmol)、60%水素化ナトリウム 40.1mg(1.00mmol)から、題  
5 記化合物 71.5mg(収率 38%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$

:7.34(2H, m), 7.20(2H, d, J=8.5Hz), 7.11(1H, m), 7.00(2H, m),

6.96(2H, d, J=8.5Hz), 4.43(2H, s), 3.62(1H, dd, J=10.0, 7.7Hz), 3.51(1H, m),

3.19(1H, dd, J=10.0, 5.1Hz), 2.88(1H, dd, J=17.3, 8.3Hz), 2.79(2H, t, J=7.1Hz),

10 2.63(2H, t, J=7.1Hz), 2.47(1H, dd, J=17.3, 6.0Hz)

実施例 94 4-[ (4-プロモベンジル) スルファニル] -1-(4-フェノキシベンジル) -2-ピロリジノン

実施例 89 と同様にして、実施例 17 で得た 4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 80mg(0.27mmol)、p-プロモベンジルブ  
15 ロミド 67mg(0.27mmol)、60%水素化ナトリウム 12mg(0.30mmol)から、題記化合物 110mg(収率 87.9%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ :7.45-6.90(13H, m), 4.44(1H, d, J=14.6Hz), 4.35(1H, d, J=14.7Hz),

3.67(2H, s), 3.46(1H, dd, J=7.3, 8.0Hz), 3.32-3.19(1H, m),

20 3.10(1H, dd, J=5.2, 10.0Hz), 2.76(1H, dd, J=8.4, 18.0Hz),

2.39(1H, dd, J=6.2, 22.0Hz)

実施例 95 メチル 4-( { [ (3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] スルファニル} メチル) ベンゾエート

実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロ  
25 リジン-2-オン 500mg(1.67mmol)、メチル 4-(プロモメチル)-ベンゾエート 383mg(1.67mmol)を THF 5ml に溶解し、60%水素化ナトリウム 67mg(1.67mmol)を加え、室温で窒素雰囲気下 10 分間攪拌した。反応液を減圧下で

濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル(2:1~1:1)溶出画分を濃縮し、題記化合物 645mg(収率 86%)を黄色油状物として得た。

5 元素分析値 (%) :  $C_{26}H_{25}NO_4S$  として

計算値 : C, 69.78 ; H, 5.63 ; N, 3.13

実測値 : C, 69.64 ; H, 5.72 ; N, 3.35

実施例 96 4-({[(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル]スルファニル}メチル)安息香酸

10 実施例 95 で得た、メチル 4-({[(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル]スルファニル}メチル)ベンゾエート 250mg(0.56mmol)、水酸化リチウム 1 水和物 234mg(5.59mmol)をメタノール 2ml、水 1ml、THF 1.5ml の混液中、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1N 塩酸、1N 塩酸と飽和食塩水の混液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒：クロロホルム：メタノール (8:1))で精製し、題記化合物 178mg(収率 73%)を無色ガラス状物質として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{25}H_{23}NO_4S \cdot 0.1H_2O$  として

計算値 : C, 68.97 ; H, 5.37 ; N, 3.21

20 実測値 : C, 68.89 ; H, 5.32 ; N, 3.35

実施例 97 1-(4-フェノキシベンジル)-4-({[2-(フェニルスルホン)エチル]スルファニル}-2-ピロリジノン

25 実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 150mg(0.501mmol)を THF 15ml に溶解、氷冷後、アルゴンガス雰囲気下、フェニルビニルスルホン 168mg(1.00mmol)、トリエチルアミン 56.0  $\mu$ l(0.400mmol)を加え室温で 48 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えた後、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後シ

リカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(20:80-10:90)溶出面分を減圧下で濃縮後、ジエチルエーテルから粉末化して、題記化合物 101mg(収率 43%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%) :  $C_{25}H_{25}NO_4S_2$ として

5 計算値 : C, 64.21 ; H, 5.39 ; N, 3.00

実測値 : C, 64.18 ; H, 5.61 ; N, 2.99

実施例 98 (4R)-4-[(メトキシメチル)スルファニル]-1-(4-フェノキシベンジル)-2-ピロリジノン

実施例 64と同様にして、実施例 25で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 150mg(0.501mmol)、クロロメチルメチルエーテル 190  $\mu$ l(2.51mmol)、トリエチルアミン 349  $\mu$ l(2.51mmol)から、題記化合物 158mg(収率 92%)を無色油状物として得た。

元素分析値(%) :  $C_{19}H_{21}NO_3S$ として

計算値 : C, 66.45 ; H, 6.16 ; N, 4.08

15 実測値 : C, 66.53 ; H, 5.87 ; N, 4.41

実施例 99 (4R)-4-[(3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル)スルファニル]-1-(4-フェノキシベンジル)-2-ピロリジノン

実施例 25で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 180mg(0.60mmol)、O-ホルミルベンゼン安息香酸 99.3mg(0.66mmol)をトリフルオロ酢酸 2mlに溶解し、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒 : n-ヘキサン：酢酸エチル(1:1))で精製し、題記化合物 224mg(収率 86%)を無色油状物として得た。

25 元素分析値(%) :  $C_{25}H_{21}NO_4S$ として

計算値 : C, 69.59 ; H, 4.91 ; N, 3.25

実測値: C, 69.83; H, 4.82; N, 3.35

実施例100 N-({[(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル]スルファニル}メチル)アセタミド

5 実施例25で得た(R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン180mg(0.60mmol)、アセタミドメタノール58.9mg(0.66mmol)をトリフルオロ酢酸1mlに溶解し、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム:メタノール(9:1))で精製し、題記化合物167mg(収率75%)を淡茶色油状物として得た。

元素分析値(%):  $C_{20}H_{22}N_2O_3S$ として

計算値: C, 64.84; H, 5.99; N, 7.56

実測値: C, 64.89; H, 6.26; N, 7.76

15 実施例101 2,2-ジメチル-N-({[(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル]スルファニル}メチル)プロパンアミド

20 実施例25で得た(R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン220mg(0.74mmol)、N-ヒドロキシアセタミドメタノール108.1mg(0.81mmol)をトリフルオロ酢酸2mlに溶解し、室温で10分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン:アセトン(1:1))で精製し、題記化合物209mg(収率69%)を淡茶色油状物として得た。

元素分析値(%):  $C_{23}H_{28}N_2O_3S \cdot 0.1H_2O$ として

計算値: C, 66.67; H, 6.85; N, 6.76

25 実測値: C, 66.55; H, 6.94; N, 6.67

実施例102 N-({[(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル]スルファニル}メチル)ベンズアミド

- 実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 220mg (0.74mmol)、N-ヒドロキシベンズアミドメタノール 116.7mg (0.77mmol) をトリフルオロ酢酸 2ml に溶解し、室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル (1:3)）で精製し、酢酸エチルから粉末化して、題記化合物 172mg (収率 54%) を白色粉末として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{25}H_{24}N_2O_3S \cdot 0.1H_2O$  として

計算値 : C, 69.13 ; H, 5.61 ; N, 6.44

実測値 : C, 69.11 ; H, 5.61 ; N, 6.34

- 10 実施例 103 エチル { [(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル]スルファニル}メチルカーバメート

- 15 実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 200mg (0.67mmol)、N-(ヒドロキシメチル)ウレタン 88mg (0.73mmol) をトリフルオロ酢酸 2ml に溶解し、室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル (1:2)）で精製し、題記化合物 177mg (収率 66%) を淡黄色油状物として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{21}H_{24}N_2O_4S \cdot 0.1H_2O$  として

- 20 計算値 : C, 62.69 ; H, 6.06 ; N, 6.96

実測値 : C, 62.45 ; H, 6.07 ; N, 6.91

実施例 104 2-({ [(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル]スルファニル}メチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

- 25 実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 220mg (0.74mmol)、N-(プロモメチル)フタルイミド 176mg (0.74mmol) を THF 2ml に溶解し、60%水素化ナトリウム 29mg (0.74mmol)

を加え、室温で窒素雰囲気下 50 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、0.1N 塩酸で 2 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル（1：2））で精製し、題記化合物 253mg（収率 75%）を無色油状物として得た。

5

元素分析値（%）： $C_{26}H_{22}N_2O_4S \cdot 0.1H_2O$ として

計算値：C, 67.83；H, 4.86；N, 6.08

実測値：C, 67.74；H, 4.97；N, 6.05

実施例 105 3- { [ (3R) - 5-オキソ-1- (4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] スルファニル } - 2, 5-ピロリジンジオン

10

実施例 25 で得た (R) - 4-メルカプト-1- (4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン 150mg (0.50mmol) をクロロホルム 1.5ml に溶解し、マレイミド 54mg (0.55mmol)、トリエチルアミン 7  $\mu$  l (触媒量) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール（8：1））で精製し、題記化合物 165mg（収率 83%）を乳白色粉末として得た。

15

元素分析値（%）： $C_{21}H_{20}N_2O_4S \cdot 0.2H_2O$ として

計算値：C, 63.04；H, 5.13；N, 7.00

20 実測値：C, 63.00；H, 4.99；N, 6.94

実施例 106 1-メチル-3- { [ (3R) - 5-オキソ-1- (4-フェノキシベンジル) ピロリジニル] スルファニル } - 2, 5-ピロリジンジオン

25

実施例 25 で得た (R) - 4-メルカプト-1- (4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン 150mg (0.50mmol) をクロロホルム 1.5ml に溶解し、N-メチルマレイミド 61mg (0.55mmol)、トリエチルアミン 7  $\mu$  l (触媒量) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水で 3 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄

層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール（15：1））で精製し、題記化合物 155mg（収率 75%）を淡黄色油状物として得た。

元素分析値（%）： $C_{22}H_{22}N_2O_4S \cdot 0.3H_2O$ として

計算値：C, 63.53；H, 5.47；N, 6.73

5 実測値：C, 63.28；H, 5.40；N, 6.50

実施例 107 O-エチル S-[(3R)-5-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジニル]カルバノチオエート

実施例 25 で得た (R)-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 180mg (0.60mmol) をクロロホルム 1ml に溶解し、0℃でエチル  
10 クロロホルメート 63  $\mu$ l (0.66mmol) を加え、続いてトリエチルアミン 92  $\mu$ l (0.66mmol) のクロロホルム 1ml 溶液を滴下し、滴下終了後 0℃で 1 時間撹拌した。  
。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル（1：2））で精製し、題記化合物  
15 184mg（収率 83%）を淡黄色油状物として得た。

元素分析値（%）： $C_{20}H_{21}NO_4S \cdot 0.1H_2O$ として

計算値：C, 64.35；H, 5.72；N, 3.75

実測値：C, 64.15；H, 5.71；N, 3.84

20 実施例 108 S-[6-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)-3-ピペリジニル]エタンチオエート

文献記載の方法 (Arch. Pharm. (Weinheim) 316, pp719-723, 1983) により合成した、5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-ピペリジノン 179mg (0.78mmol)、60%水素化ナトリウム 34mg (0.86mmol)、4-フェノキシベンジルクロリド 149  $\mu$ l (0.82mmol) を THF 2ml 中、室温で 16 時間撹拌した  
25 。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルを加え、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、得た 5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(4-フェノキシベンジル)-2



ーピペリジノンをTHF 1mlに溶解し、1Mテトラブチルアンモニウム フルオリ  
ドのTHF溶液を1.74ml(1.74mmol)加え、室温で30分間撹拌した。反応液を減  
圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：メタノール：酢酸エチ  
ル（1：9））で精製し（収率83%、2行程）、得た5-ヒドロキシ-1-（4-フ  
5 エノキシベンジル）-2-ピペリジノン187mg(0.628mmol)、トリエチルアミン131  
 $\mu$ l(0.94mmol)、メタンスルホニル クロリド73 $\mu$ l(0.94mmol)をクロロホルム  
2ml中、室温で15分間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルを加え、  
水で2回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃  
縮後得た（収率87%）、6-オキソ-1-（4-フェノキシベンジル）-3-ピ  
10 ペリジニル メタンスルホネート205mg(0.55mmol)をDMF 2mlに溶解し、チオ  
酢酸カリウム106mg(0.93mmol)を加え、70℃で12時間撹拌した。反応液に酢酸エ  
チルを加え、水で5回、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸  
エチル（2：1））で精製し、題記化合物97mg(収率50%)を淡黄色油状物として得た  
15 。

元素分析値（%）： $C_{20}H_{21}NO_3S$ として

計算値：C, 67.58；H, 5.95；N, 3.94

実測値：C, 67.33；H, 5.90；N, 3.80

実施例109 1-（4-フェノキシベンジル）-5-スルファニル-2-ピペ  
20 リジノン

実施例108で得た、S-[6-オキソ-1-（4-フェノキシベンジル）-  
3-ピペリジニル] エタンチオエート20mg(0.056mmol)を、エタノール0.2ml  
に溶解し、アセチル クロリド80 $\mu$ l(1.13mmol)をゆっくり加えた。その後、50  
℃で1時間撹拌し、反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水  
25 で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロ  
マトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル（2：3））で精製し、題記化  
合物14mg(収率78%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.36-6.95 (9H, m), 4.59 (1H, d, J=14.6Hz), 4.50 (1H, d, J=14.6Hz),

3.51-3.43 (1H, m), 3.25-3.13 (2H, m), 2.71-2.45 (2H, m), 2.25-2.16 (1H, m),

1.90-1.77 (1H, m), 1.62-1.59 (1H, m)

- 5 実施例 110 S-[2-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)-4-ピペリジニル] エタンチオエート

グリシンエチルエステルの代わりにアラニンエチルエステルを使用し実施例 15 と同様の方法で S-[2-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)-4-ピペリジニル] エタンチオエートを得た。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

d: 7.40-6.90 (9H, m), 4.62 (1H, d, J=14.7Hz), 4.52 (1H, d, J=14.5Hz),

3.92-3.78 (1H, m), 3.32 (1H, d, J=5.2Hz), 3.29 (1H, d, J=5.3Hz),

2.87 (1H, dd, J=5.7, 16.0Hz), 2.50 (1H, dd, J=9.1, 18.0Hz), 2.33 (3H, s),

2.25-2.05 (1H, m), 1.95-1.76 (1H, m)

- 15 実施例 111 1-(4-フェノキシベンジル)-4-スルファニル-2-ピペリジノン

実施例 110 で得られた S-[2-オキソ-1-(4-フェノキシベンジル)-4-ピペリジニル] エタンチオエート 20mg (0.054mmol) から実施例 184 と同様の方法で 1-(4-フェノキシベンジル)-4-スルファニル-2-ピペリジノン 14mg (収率 82.6%) を無色油状物として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

d: 7.40-6.90 (9H, m), 4.66 (1H, d, J=14.4Hz), 4.48 (1H, d, J=14.6Hz),

3.45-3.20 (3H, m), 2.92 (1H, dd, J=5.3, 18.0Hz), 2.48 (1H, dd, J=9.1, 18.0Hz),

2.25-2.10 (1H, m), 1.90-1.70 (1H, m), 1.67 (1H, d, J=6.5Hz)

- 25 実施例 112 4-アセチルチオ-1-[4-(2'-フルオロフェノキシ)ベンジニル] ピロリジン-2-オン

実施例 30 と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと 2-フルオ

ロフェノールから調製した4-(2'-フルオロフェノキシ)ベンジルクロリド  
1.67g(8.1mmol)と4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン  
1.70g(9.8mmol)から4-アセチルチオ-1-[4-(2'-フルオロフェノキシ)  
ベンジル]ピロリジン-2-オン 396mg(収率17%)を褐色油状物として得た。

5 元素分析値(%) :  $C_{19}H_{18}NO_3SF$ として

計算値 : C, 63.49 ; H, 5.05 ; N, 3.90 ; S, 8.92

実測値 : C, 63.24 ; H, 5.11 ; N, 3.85 ; S, 9.01

実施例113 4-メルカプト-1-[4-(2'-フルオロフェノキシ)ベン  
ジル]ピロリジン-2-オン

10 実施例31と同様の方法により、実施例112で得られた4-アセチルチオ-  
1-[4-(2'-フルオロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン  
112mg(0.30mmol)から、4-メルカプト-1-[4-(2'-フルオロフェノキシ)  
)ベンジル]ピロリジン-2-オン 97.0mg(収率98%)を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )

15  $\delta$  : 7.20(2H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.17-7.03(4H, m), 6.94(2H, d,  $J=8.5$ Hz),

4.47(1H, d,  $J=14.7$ Hz), 4.40(1H, d,  $J=14.7$ Hz), 3.64(1H, dd,  $J=10.0, 7.2$ Hz),

3.53(1H, m), 3.16(1H, dd,  $J=10.0, 5.0$ Hz), 2.91(1H, dd,  $J=17.1, 8.1$ Hz),

2.42(1H, dd,  $J=17.1, 6.1$ Hz), 1.86(1H, d,  $J=6.7$ Hz)

実施例114 4-アセチルチオ-1-[4-(3'-フルオロフェノキシ)ベ  
ンジル]ピロリジン-2-オン

20 実施例30と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと3-フルオ  
ロフェノールから調製した4-(3'-フルオロフェノキシ)ベンジルクロリド  
1.73g(7.3mmol)と4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン  
1.90g(11mmol)から4-アセチルチオ-1-[4-(3'-フルオロフェノキシ)  
ベンジル]ピロリジン-2-オン 664mg(収率25%)を褐色油状物として得た。

元素分析値(%) :  $C_{19}H_{18}NO_3SF$ として

計算値 : C, 63.49 ; H, 5.05 ; N, 3.90 ; S, 8.92

実測値: C, 63.19; H, 5.08; N, 3.79; S, 9.00

実施例 115 4-メルカプト-1-[4-(3'-フルオロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

5 実施例 31 と同様の方法により、実施例 112 で得られた 4-アセチルチオ-1-[4-(3'-フルオロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 205mg(0.60mmol)から、4-メルカプト-1-[4-(3'-フルオロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 143mg(収率 75%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

10 δ: 7.28(1H, m), 7.24(2H, d, J=8.5Hz), 7.00(2H, d, J=8.5Hz), 6.79(2H, ddd, J=11.4, 8.3, 2.5Hz), 6.69(1H, ddd, J=10.2, 2.3, 2.3Hz), 4.49(1H, d, J=14.8Hz), 4.42(1H, d, J=14.8Hz), 3.67(1H, dd, J=10.1, 7.2Hz), 3.55(1H, m), 3.18(1H, dd, J=10.1, 5.0Hz), 2.92(1H, dd, J=17.1, 8.1Hz), 2.43(1H, dd, J=17.1, 6.1Hz), 1.88(1H, d, J=6.7Hz)

15 実施例 116 (S)-4-アセチルチオ-1-[4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

20 実施例 30 で合成した 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オンをキラルカラム(ダイセル化学工業社製 CHIRALCEL OD 20x250 mm)を用いた HPLC(移動相ヘキサン:エタノール(90:10)、流速 10ml/min、検出 254nm)で分割することにより、(S)-4-アセチルチオ-1-[4-(4'-フルオロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

25 δ: 7.18(2H, d, J=8.5Hz), 7.04(2H, dd, J=9.3, 8.0Hz), 6.97(2H, dd, J=9.3, 4.7Hz), 6.92(2H, d, J=8.5Hz), 4.45(1H, d, J=15.2Hz), 4.39(1H, d, J=15.2Hz), 4.05(1H, m), 3.75(1H, dd, J=10.6, 7.6Hz), 3.17(1H, dd, J=10.6, 5.0Hz), 2.91(1H, dd, J=17.4, 9.0Hz), 2.42(1H, dd, J=17.4, 6.1Hz), 2.32(3H, s)

実施例 117 (R)-4-アセチルチオ-1-[4-(4'-フルオロフェノ

キシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン

実施例 116 と同様の方法により、実施例 30 で合成した 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-フルオロフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オンをキラルカラムを用いた HPLC で分割することにより、(R)-4-アセチルチオ-1-[4-(4'-フルオロフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.18 (2H, d, J=8.5Hz), 7.04 (2H, dd, J=9.3, 8.0Hz), 6.97 (2H, dd, J=9.3, 4.7Hz), 6.92 (2H, d, J=8.5Hz), 4.45 (1H, d, J=15.2Hz), 4.39 (1H, d, J=15.2Hz), 4.05 (1H, m), 3.75 (1H, dd, J=10.6, 7.6Hz), 3.17 (1H, dd, J=10.6, 5.0Hz), 2.91 (1H, dd, J=17.4, 9.0Hz), 2.42 (1H, dd, J=17.4, 6.2Hz), 2.32 (3H, s)

実施例 118 (R)-4-メルカプト-1-[4-(4'-フルオロフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン

実施例 31 と同様の方法により、実施例 117 で得られた (R)-4-アセチルチオ-1-[4-(4'-フルオロフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オンから、(R)-4-メルカプト-1-[4-(4'-フルオロフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.22-6.91 (8H, m), 4.47 (1H, d, J=14.7Hz), 4.39 (1H, d, J=14.7Hz), 3.64 (1H, dd, J=10.0, 7.2Hz), 3.59-3.48 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J=10.0, 5.0Hz), 2.91 (1H, dd, J=17.1, 8.1Hz), 2.42 (1H, dd, J=17.0, 6.1Hz), 1.86 (1H, d, J=6.7Hz)

実施例 119 4-アセチルチオ-1-[4-(2', 4'-ジフルオロフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン

実施例 30 と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと、4-ジフルオロフェノールから調製した 4-(2', 4'-ジフルオロフェノキシ) ベンジルクロリド 1.83g (7.2mmol) と 4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン 1.50g (8.6mmol) から 4-アセチルチオ-1-[4-(2', 4'-ジフル

オロフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン 288mg(収率 10%)を白色粉末として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{19}H_{17}NO_3SF_2$ として

計算値 : C, 60.47 ; H, 4.54 ; N, 3.71 ; S, 8.50

5 実測値 : C, 60.69 ; H, 4.64 ; N, 3.81 ; S, 8.49

実施例 120 4-メルカプト-1-[4-(2', 4'-ジフルオロフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン

実施例 31 と同様の方法により、実施例 119 で得られた 4-アセチルチオ-1-[4-(2', 4'-ジフルオロフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-  
10 オン 10mg(0.26mmol)から、4-メルカプト-1-[4-(2', 4'-ジフルオロフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン 60.0mg(収率 69%)を白色粉末として得た。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  : 7.19(2H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.06(1H, ddd,  $J=14.5, 9.0, 5.5$ Hz),  
15 7.00-6.88(2H, m), 6.89(2H, d,  $J=8.5$ Hz), 4.46(1H, d,  $J=14.7$ Hz),  
4.38(1H, d,  $J=14.7$ Hz), 3.64(1H, dd,  $J=10.0, 7.2$ Hz), 3.53(1H, m),  
3.15(1H, dd,  $J=10.0, 5.0$ Hz), 2.90(1H, dd,  $J=17.1, 8.1$ Hz),  
2.41(1H, dd,  $J=17.1, 6.1$ Hz), 1.85(1H, d,  $J=6.7$ Hz)

実施例 121 4-アセチルチオ-1-[4-(3', 4'-ジフルオロフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン  
20

実施例 30 と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと 3, 4-ジフルオロフェノールから調製した 4-(3', 4'-ジフルオロフェノキシ) ベンジルクロリド 1.90g(7.5mmol)と 4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-  
オン 1.60g(9.0mmol)から 4-アセチルチオ-1-[4-(3', 4'-ジフル  
25 オロフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン 506mg(収率 19%)を淡褐色粉末として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{19}H_{17}NO_3SF_2$ として

計算値: C, 60.47; H, 4.54; N, 3.71; S, 8.50

実測値: C, 60.45; H, 4.51; N, 3.78; S, 8.48

実施例 122 4-メルカプト-1-[4-(3', 4'-ジフルオロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

- 5 実施例 31と同様の方法により、実施例 121で得られた4-アセチルチオ-1-[4-(3', 4'-ジフルオロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 100mg(0.26mmol)から、4-メルカプト-1-[4-(3', 4'-ジフルオロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 55.0mg(収率 63%)を白色粉末として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.24(2H, d, J=8.5Hz), 7.12(1H, dd, J=18.8, 9.1Hz), 6.96(2H, d, J=8.5Hz),

6.83(1H, ddd, J=11.2, 6.6, 2.9Hz), 6.72(1H, m), 4.49(1H, d, J=14.8Hz),

4.40(1H, d, J=14.8Hz), 3.67(1H, dd, J=10.0, 7.2Hz), 3.55(1H, m),

3.17(1H, dd, J=10.0, 5.0Hz), 2.92(1H, dd, J=17.1, 8.1Hz),

- 15 2.43(1H, dd, J=17.1, 6.1Hz), 1.87(1H, d, J=6.7Hz)

実施例 123 (R)-4-アセチルチオ-1-[4-(4'-メチルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

(1) 実施例 30と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと4-クレゾールから調製した4-(4'-メチルフェノキシ)ベンズアルデヒド

- 20 5.00g(24mmol)をエタノール 60ml、水 30ml に溶解し、酢酸ナトリウム 3.90g(47mmol)、塩化ヒドロキシルアンモニウム 2.10g(31mmol)を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え酢酸エチルで2回抽出した後、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をヘキサン-酢酸エチルにて固化させた。この粉末をメタノール 100ml に溶解し、10%パラジウム炭素 250mg を加え、水素雰囲気下、室温で攪拌した。反応液を濾過し、減圧下濃縮後、水を加え酢酸エチルで2回抽出した後、得られた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾
- 25

燥した。濾過後、4N 塩酸酢酸エチル溶液を加え、4-(4'-メチルフェノキシ)ベンジルアミン塩酸塩 4.50g(収率 76%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD)

δ: 8.23(2H, brs), 7.46(2H, d, J=8.6Hz), 7.22(2H, d, J=8.3Hz),

5 7.00(2H, d, J=8.6Hz), 6.91(2H, d, J=8.3Hz), 4.11(0.5H, brs), 3.99(1.5H, brs),  
2.33(3H, s),

(2) 4-(4'-メチルフェノキシ)ベンジルアミン塩酸塩 4.50g(18mmol)をテトラヒドロフラン 25ml、アセトニトリル 50ml の混合溶媒に溶解し、トリエチルアミン 2.8ml(20mmol)を加えて室温下 40 分攪拌した。この溶液に、(S)-  
10 -O-アセチルりんご酸無水物(東京化成工業社製) 4.00g(25mmol)を加え、室温下 4.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、塩化アセチル 50ml に溶解し 3 時間加熱還流した。減圧下濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をシリカゲル  
15 カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(80:20-75:25)で溶出し、(S)-3-アセトキシー-1-[4-(4'-メチルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2,  
5-ジオン 3.80g(収率 60%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.34(2H, d, J=8.6Hz), 7.14(2H, d, J=8.2Hz), 6.91(2H, d, J=8.6Hz),

20 6.90(2H, d, J=8.2Hz), 5.45(1H, dd, J=8.7, 4.8Hz), 4.68(1H, d, J=13.2Hz),  
4.63(1H, d, J=13.2Hz), 3.16(1H, dd, J=18.3, 8.7Hz), 2.67(1H, dd, J=18.3, 4.8Hz),  
2.33(3H, s), 2.16(3H, s)

(3) (S)-3-アセトキシー-1-[4-(4'-メチルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2,  
25 5-ジオン 3.60g(10mmol)をテトラヒドロフラン 40ml、エタノール 20ml の混合溶媒に溶解し、-18~-13℃にて攪拌した。最低温時に水素ホウ素ナトリウム 386mg(10mmol)を加え、-18~-13℃にて 8 時間攪拌した。反応後最低温時に、飽和重曹水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した後、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥



- した。減圧下で濃縮後、残留物をトリフルオロ酢酸 50ml、トリエチルシラン 1.6ml (10mmol) を加えて、室温で 35 分攪拌した。トリエチルアミン 2.8ml (20mmol) を加えて室温下 40 分攪拌した。エタノール 30ml に塩化アセチル 15ml (0.20mol) を加えた溶液に、反応後減圧下で濃縮した残留物を加え、50℃で 2 時間加熱攪拌した。減圧下で濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:アセトン (50:50) で溶出し、(S)-4-ヒドロキシ-1-[4-(4'-メチルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 2.20g (収率 73%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 10 δ: 7.18 (2H, d, J=8.5Hz), 7.14 (2H, d, J=8.3Hz), 6.93 (2H, d, J=8.5Hz), 6.90 (2H, d, J=8.3Hz), 4.49 (1H, m), 4.44 (2H, s), 3.52 (1H, dd, J=10.9, 5.6Hz), 3.20 (1H, dd, J=10.9, 1.9Hz), 2.74 (1H, dd, J=17.4, 6.6Hz), 2.44 (1H, dd, J=17.4, 2.3Hz), 2.35 (1H, brs), 2.33 (3H, s)

- (4) (S)-4-ヒドロキシ-1-[4-(4'-メチルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 2.00g (6.7mmol) をクロロホルム 15ml に溶解し、メタンスルホン酸クロリド 0.73ml (9.4mmol) を加えて、氷冷下攪拌した。これに、トリエチルアミン 1.3ml (9.4mmol) をクロロホルム 5ml に溶解した溶液を 10 分かけて滴下し、さらに氷冷下で 3 時間攪拌した。減圧下濃縮後、酢酸エチルを加え、水で 3 回、さらに飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し、(S)-4-メタンスルホン酸オキシ-1-[4-(4'-メチルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 2.40g (収率 95%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 25 δ: 7.18 (2H, d, J=8.6Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6Hz), 6.94 (2H, d, J=8.3Hz), 6.91 (2H, d, J=8.3Hz), 5.29 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=15.0Hz), 4.42 (1H, d, J=15.0Hz), 3.66 (1H, dd, J=12.0, 5.7Hz), 3.52 (1H, dd, J=12.0, 2.0Hz), 3.02 (3H, s), 2.87 (1H, dd, J=17.9, 6.8Hz), 2.71 (1H, dd, J=17.9, 2.5Hz), 2.34 (3H, s)

- (5) 炭酸セシウム 1.30g(8.3mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド 10ml に分散させ、チオ酢酸 2.1ml(30mmol)を加え、室温で数分攪拌した。その後、減圧下にて脱気操作を行いチオ酢酸セシウム塩溶液を調製した。(S)-4-メタン
- 5 スルホニルオキシ-1-[4-(4'-メチルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 2.20g(5.9mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、調製したチオ酢酸セシウム塩溶液を加え、さらに減圧下で脱気操作を行った。この溶液を窒素雰囲気下室温で6時間攪拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した後、得られた有機層を水で3回、さらに飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をシリカゲルカラム
- 10 クロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(80:20-70:30)で溶出し、この溶出液を活性炭処理して、(R)-4-アセチルチオ-1-[4-(4'-メチルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 1.70g(収率81%)を淡赤色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 15 δ: 7.17(2H, d, J=8.4Hz), 7.13(2H, d, J=8.3Hz), 6.93(2H, d, J=8.4Hz), 6.91(2H, d, J=8.3Hz), 4.45(1H, d, J=14.7Hz), 4.38(1H, d, J=14.7Hz), 4.05(1H, m), 3.75(1H, dd, J=10.7, 7.6Hz), 3.16(1H, dd, J=10.7, 5.0Hz), 2.91(1H, dd, J=17.4, 9.0Hz), 2.41(1H, dd, J=17.4, 6.0Hz), 2.34(3H, s), 2.32(3H, s)
- 20 実施例124 (R)-4-アセチルチオ-1-[4-(4'-エチルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

- 実施例123と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと4-エチルフェノールから調製した4-(4'-メチルフェノキシ)ベンジルアミンと(S)-O-アセチルりんご酸無水物より、(R)-4-アセチルチオ-1-[4-
- 25 -(4'-エチルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オンを淡赤色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

165

$\delta$ : 7.17 (4H, d, J=8.5Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6Hz), 6.92 (2H, d, J=8.5Hz),  
 4.46 (1H, d, J=14.7Hz), 4.39 (1H, d, J=14.7Hz), 4.05 (1H, m),  
 3.75 (1H, dd, J=10.6, 7.5Hz), 3.16 (1H, dd, J=10.6, 5.0Hz),  
 2.91 (1H, dd, J=17.4, 8.9Hz), 2.63 (2H, q, J=7.6Hz), 2.42 (1H, dd, J=17.4, 6.0Hz),  
 5 2.31 (3H, s), 1.24 (3H, t, J=7.6Hz)

実施例 125 (R)-4-アセチルチオ-1-[4-(4-クロロフェノキシ)ベン  
 ジル]ピロリジン-2-オン

(1) 4-クロロフェノール 30.0g(233mmol)、4-フルオロベンズアルデヒド  
 28.9g(233mmol)、炭酸カリウム 32.2g(233mmol)から、4-(4-クロロフェノキ  
 10 シ)ベンズアルデヒド 51.8g(収率 96%)を淡黄色プリズム晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   
 : 9.93 (1H, s), 7.86 (2H, d, J=8.7Hz), 7.38 (2H, d, J=9.0Hz), 7.04 (4H, m)

(2) 4-(4-クロロフェノキシ)ベンズアルデヒド 46.5g(200mmol)、塩酸ヒ  
 ドロキシルアミン 17.4g(250mmol)、炭酸水素ナトリウム 25.2g(300mmol)から、4-  
 15 -(4-クロロフェノキシ)ベンズアルドオキシム 47.9g(収率 97%)を白色粉末と  
 して得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   
 : 8.11 (1H, s), 7.55 (2H, d, J=8.7Hz), 7.32 (2H, d, J=9.1Hz), 6.98 (4H, m)

(3) ジエチルエーテル 800ml に水素化リチウムアルミニウム 22.8g(600mmol)  
 20 を加えた後、4-(4-クロロフェノキシ)ベンズアルドオキシム 46.9g(189mmol)  
 のジエチルエーテル 200ml 溶液を攪拌下 1 時間かけて滴下した。反応液に氷冷下  
 水を加えた後、セライト濾過、沈殿物を酢酸エチルで洗浄した後、有機層を水、  
 飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、酢酸エ  
 チルに溶解後、4N 塩酸/酢酸エチル 80ml を加え静置した。沈殿物を濾取した後  
 25 、ジエチルエーテルで数回洗浄後、乾燥して 4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル  
 アミン塩酸塩 43.7g(収率 86%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$ : 8.42 (2H, br s), 7.53 (2H, d,  $J=8.3$ Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.9$ Hz),

7.08 (2H, d,  $J=8.3$ Hz), 7.02 (2H, d,  $J=8.9$ Hz), 4.00 (2H, s)

- (4) 実施例 1 2 3 と同様に、4-(4-クロロフェノキシ)ベンジルアミン塩  
酸塩 30.0g (111mmol)、トリエチルアミン 15.5ml (111mmol)、(S)-O-アセチル無  
5 水リンゴ酸 20.2g (128mmol) から、(S)-3-アセトキシー-1-[4-(4-クロロ  
フェノキシ)ベンジル]こはく酸イミド 39.4g (収率 95%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.36 (2H, d,  $J=8.7$ Hz), 7.28 (2H, d,  $J=9.0$ Hz), 6.93 (4H, m),

5.45 (1H, dd,  $J=8.9, 4.9$ Hz), 4.70 (1H, d,  $J=14.3$ Hz), 4.64 (1H, d,  $J=14.3$ Hz),

- 10 3.17 (1H, dd,  $J=18.5, 8.9$ Hz), 2.68 (1H, dd,  $J=18.5, 4.9$ Hz), 2.16 (3H, s)

- (5) (S)-3-アセトキシー-1-[4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル]こは  
く酸イミド 39.0g (104mmol)、水素化ほう素ナトリウム 3.93g (104mmol)、トリエチ  
ルシラン 16.6ml (104mmol) でそれぞれ還元後、加水分解して(S)-4-ヒドロキシ  
15 -1-[4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 14.8g (収  
率 45%) を淡黄色油状物として得た。

元素分析値(%)  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{Cl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 C, 63.18; H, 5.18; N, 4.33

実測値 C, 63.13; H, 5.06; N, 4.34

- (6) (S)-4-ヒドロキシ-1-[4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル]ピロ  
20 リジン-2-オン 14.5g (45.6mmol)、メタンスルホニルクロリド 4.94ml (63.8mmol  
)、トリエチルアミン 8.90ml (63.8mmol) から(S)-4-メタンスルホニルオキシ  
-1-[4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 14.6g (収  
率 81%) を白色粉末として得た。

元素分析値(%)  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{SCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

- 25 計算値 C, 54.12; H, 4.64; N, 3.51

実測値 C, 54.09; H, 4.59; N, 3.43

- (7) (S)-4-メタンスルホニルオキシ-1-[4-(4-クロロフェノキシ)

ベンジル]ピロリジン-2-オン 14.0g(35.4mmol)、チオ酢酸 12.7ml(177mmol)、炭酸セシウム 8.07g(24.8mmol)から、(R)-4-アセチルチオ-1-[4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 11.7g(収率 88%)を褐色油状物として得た。

5 元素分析値(%)  $C_{19}H_{18}NO_3SCl \cdot 0.25H_2O$ として

計算値 C, 59.99; H, 4.90; N, 3.68

実測値 C, 59.96; H, 4.78; N, 3.67

実施例 126 (R)-4-メルカプト-1-[4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

10 エタノール 23ml に氷冷下、塩化アセチル 8.55ml(120mmol)を撹拌下、30分で滴下した。この溶液に実施例 125 で得られた (R)-4-アセチルチオ-1-[4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 2.26g(6.01mmol)を溶解後、50℃で 1.5 時間加熱撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルを加えた後、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル

15 (40:60)溶出画分を減圧下で濃縮して、(R)-4-メルカプト-1-[4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 1.29g(収率 64%)を淡赤色油状物として得た。

元素分析値(%)  $C_{17}H_{16}NO_2SCl \cdot 0.2H_2O$ として

20 計算値 C, 60.51; H, 4.90; N, 4.15

実測値 C, 60.41; H, 4.96; N, 4.12

実施例 127 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-メチルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

実施例 30 と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと4-クレゾールから調製した 4-(4'-メチルフェノキシ)ベンジルクロリド

25 1.97g(8.9mmol)と 4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン 1.50g(8.9mmol)から 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-メチルフェノキシ)

ベンジル] ピロリジン-2-オン 397mg(収率 12%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%) :  $C_{20}H_{21}NO_3S$ として

計算値 : C, 67.58 ; H, 5.95 ; N, 3.94 ; S, 9.02

実測値 : C, 67.53 ; H, 5.94 ; N, 4.15 ; S, 9.05

- 5 実施例 128 4-メルカプト-1-[4-(4'-メチルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

実施例 31と同様の方法により、実施例 127で得られた4-アセチルチオ-1-[4-(4'-メチルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 103mg(0.30mmol)から、4-メルカプト-1-[4-(4'-メチルフェノキシ)

- 10 ベンジル]ピロリジン-2-オン 87mg(収率 96%)を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  : 7.18(2H, d, J=8.5Hz), 7.14(2H, d, J=8.4Hz), 6.93(2H, d, J=8.5Hz),

6.91(2H, d, J=8.4Hz), 4.46(1H, d, J=14.7Hz), 4.39(1H, d, J=14.7Hz),

3.64(1H, dd, J=10.0, 7.3Hz), 3.53(1H, m), 3.16(1H, dd, J=10.0, 5.1Hz),

- 15 2.91(1H, dd, J=17.1, 8.1Hz), 2.42(1H, dd, J=17.1, 6.2Hz), 2.34(3H, s)

1.86(1H, d, J=6.7Hz)

実施例 129 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

- 20 実施例 30と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと4-(トリフルオロメチル)フェノールから調製した4-[4'-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンジルクロリド 382mg(1.3mmol)と4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン 338mg(2.0mmol)から4-アセチルチオ-1-{4-[4'-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンジル}ピロリジン-2-オン 95.0mg(収率 18%)を無色油状物として得た。

- 25  $^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  : 7.58(2H, d, J=8.7Hz), 7.25(2H, d, J=8.5Hz), 7.05(2H, d, J=8.7Hz),

7.02(2H, d, J=8.5Hz), 4.49(1H, d, J=15.0Hz), 4.42(1H, d, J=15.0Hz), 4.07(1H, m),

3. 78 (1H, dd, J=10. 6, 7. 5Hz), 3. 19 (1H, dd, J=10. 6, 5. 0Hz),

2. 93 (1H, dd, J=17. 5, 9. 0Hz), 2. 44 (1H, dd, J=17. 4, 6. 0Hz), 2. 33 (3H, s)

実施例 130 4-メルカプト-1- {4- [4'- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンジル} ピロリジン-2-オン

- 5 実施例 31 と同様の方法により、実施例 129 で得られた 4-アセチルチオ-1- {4- [4'- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンジル} ピロリジン-2-オン 58. 0mg (0. 14mmol) から、4-メルカプト-1- {4- [4'- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンジル} ピロリジン-2-オン 46. 0mg (収率 89%) を無色油状物として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7. 58 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 27 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 04 (2H, d, J=8. 4Hz),

7. 02 (2H, d, J=8. 4Hz), 4. 52 (1H, d, J=14. 8Hz), 4. 42 (1H, d, J=14. 8Hz),

3. 68 (1H, dd, J=10. 0, 7. 2Hz), 3. 56 (1H, m), 3. 19 (1H, dd, J=10. 0, 5. 0Hz),

2. 94 (1H, dd, J=17. 1, 8. 1Hz), 2. 43 (1H, dd, J=17. 1, 6. 1Hz), 1. 87 (1H, d, J=6. 7Hz)

- 15 実施例 131 4-アセチルチオ-1- [4- (4'-エトキシカルボニルフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン

実施例 30 と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと 4-ヒドロキシ安息香酸エチルから調製した 4- (4'-クロロメチルフェノキシ) 安息香酸エチルと 4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オンから 4-アセチルチオ-1- [4- (4'-エトキシカルボニルフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン (収率 17%) を無色油状物として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 8. 02 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 24 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 02 (2H, d, J=8. 6Hz),

6. 98 (2H, d, J=8. 8Hz), 4. 49 (1H, d, J=14. 9Hz), 4. 42 (1H, d, J=14. 9Hz),

25 4. 56 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 07 (1H, m), 3. 78 (1H, dd, J=10. 6, 7. 5Hz),

3. 19 (1H, dd, J=10. 6, 4. 9Hz), 2. 93 (1H, dd, J=17. 4, 8. 9Hz),

2. 44 (1H, dd, J=17. 4, 6. 0Hz), 2. 32 (3H, s), 1. 39 (3H, t, J=7. 1Hz)

実施例 132 4-メルカプト-1-[4-(4'-エトキシカルボニルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

実施例 31と同様の方法により、実施例 131で得られた4-アセチルチオ-1-[4-(4'-エトキシカルボニルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 108mg(0.26mmol)から、4-メルカプト-1-[4-(4'-エトキシカルボニルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 100mgをほぼ定量的に淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 8.01(2H, d, J=8.8Hz), 7.27(2H, d, J=8.5Hz), 7.02(2H, d, J=8.5Hz),  
6.98(2H, d, J=8.8Hz), 4.51(1H, d, J=14.8Hz), 4.42(1H, d, J=14.8Hz),  
4.36(2H, q, J=7.1Hz), 3.68(1H, dd, J=10.1, 7.2Hz), 3.56(1H, m),  
3.19(1H, dd, J=10.1, 5.0Hz), 2.93(1H, dd, J=17.1, 8.1Hz),  
2.43(1H, dd, J=17.1, 6.0Hz), 1.88(1H, d, J=6.7Hz), 1.48(3H, t, J=7.1Hz)

実施例 133 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-カルボキシルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

(1) 実施例 30と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと4-ヒドロキシ安息香酸ベンジルから調製した4-(4'-クロロメチルフェノキシ)安息香酸ベンジル 6.20g(18mmol)と4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン 3.00g(18mmol)から4-メタンスルホニルオキシ-1-[4-(4'-ベンジルオキシカルボニルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 471mg(収率 5%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 8.05(2H, d, J=8.8Hz), 7.48-7.32(5H, m), 7.25(2H, d, J=8.5Hz),  
7.03(2H, d, J=8.5Hz), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 5.35(2H, s), 5.30(1H, m),  
4.50(2H, s), 3.69(1H, dd, J=12.0, 5.6Hz), 3.55(1H, dd, J=12.0, 1.9Hz),  
3.03(3H, s), 2.89(1H, dd, J=17.9, 6.8Hz), 2.72(1H, dd, J=17.9, 2.4Hz)

(2) 4-メタンスルホニルオキシ-1-[4-(4'-ベンジルオキシカル



ボニルフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン 471mg(1.1mmol)をテトラヒ  
 ドロフラン 20ml に溶解し、10%パラジウム炭素 24.0mg を加えて水素雰囲気下、室  
 温で2.5時間攪拌した。反応液を濾過、減圧下で濃縮後、残留物をヘキサン-  
 酢酸エチルで粉末化し、4-メタンスルホニルオキシ-1-[4-(4'-カル  
 5 ボキシルフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン 240mg(収率 59%)を白色粉  
 末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 8.08(2H, d, J=8.7Hz), 7.27(2H, d, J=8.6Hz), 7.06(2H, d, J=8.6Hz),  
 7.01(2H, d, J=8.7Hz), 5.31(1H, m), 4.51(2H, s), 3.71(1H, dd, J=12.0, 5.6Hz),  
 10 3.57(1H, dd, J=12.0, 2.0Hz), 3.04(3H, s), 2.91(1H, dd, J=18.0, 6.9Hz),  
 2.74(1H, dd, J=18.0, 2.2Hz)

(3) 4-メタンスルホニルオキシ-1-[4-(4'-カルボキシルフェノ  
 キシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン 240mg(0.59mmol)をエタノール 20ml に溶  
 解し、チオ酢酸カリウム 822mg(3.0mmol)を加えて2時間加熱還流した。反応液を  
 15 減圧下濃縮し、5%硫酸水素ナトリウム水を加え酢酸エチルで2回抽出した後、  
 得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減  
 圧下で濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホル  
 ム:メタノール(98:2)で溶出した後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 に付し、ヘキサン:酢酸エチル(40:60)で溶出し、4-アセチルチオ-1-[4-  
 20 -(4'-カルボキシルフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン 103mg(収  
 率 45%)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 8.07(2H, d, J=8.8Hz), 7.26(2H, d, J=8.4Hz), 7.04(2H, d, J=8.4Hz),  
 7.01(2H, d, J=8.8Hz), 4.51(1H, d, J=14.8Hz), 4.43(1H, d, J=14.8Hz),  
 25 4.07(1H, m), 3.79(1H, dd, J=10.6, 7.5Hz), 3.20(1H, dd, J=10.6, 5.0Hz),  
 2.94(1H, dd, J=17.4, 9.0Hz), 2.44(1H, dd, J=17.4, 6.0Hz), 2.33(3H, s)

実施例 134 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-アミノカルボニルフェノキ

シ) ベンジル] ピロリジン-2-オン

- (1) 実施例 133 と同様の方法により調製した 4-メタンスルホニルオキシ-1-[4-(4'-カルボキシルフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン 310mg (0.76mmol) を塩化チオニル 5ml に溶解し、室温で 1.5 時間攪拌した。
- 5 反応液を減圧下濃縮し、テトラヒドロフラン 5ml、濃アンモニア水 1ml を加えて、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、希塩酸を加え酢酸エチルで 2 回抽出した後、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をヘキサン-酢酸エチルで粉末化し、
- 10 4-メタンスルホニルオキシ-1-[4-(4'-アミノカルボニルフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン 147mg (収率 48%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

- δ : 7.87 (2H, d, J=8.2Hz), 7.27 (2H, d, J=8.2Hz), 7.04 (2H, d, J=8.5Hz),
- 6.98 (2H, d, J=8.5Hz), 5.29 (1H, m), 4.53 (1H, brs), 4.41 (2H, s), 3.97 (1H, brs),
- 3.69 (1H, dd, J=11.5, 5.4Hz), 3.41 (1H, d, J=11.5Hz), 3.30 (1H, m), 3.21 (3H, s),
- 15 2.91 (1H, dd, J=17.9, 6.9Hz)

- (2) 4-メタンスルホニルオキシ-1-[4-(4'-アミノカルボニルフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン 147mg (0.36mmol) をエタノール 20ml に溶解し、チオ酢酸カリウム 123mg (1.1mmol) を加えて 1.5 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え酢酸エチルで 2 回抽出した後、得られた有機層
- 20 を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール (98:2-95:5) で溶出し、4-アセチルチオ-1-[4-(4'-アミノカルボニルフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン 62.0mg (収率 45%) を白色粉末として得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.80 (2H, d, J=8.7Hz), 7.24 (2H, d, J=8.5Hz), 7.01 (2H, d, J=8.7Hz),

7.01 (2H, d, J=8.5Hz), 5.90 (2H, brs), 4.49 (1H, d, J=14.9Hz).

4.42 (1H, d, J=14.9Hz), 4.07 (1H, m), 3.78 (1H, dd, J=10.6, 7.5Hz),  
 3.20 (1H, dd, J=10.6, 4.9Hz), 2.93 (1H, dd, J=17.4, 9.0Hz),  
 2.43 (1H, dd, J=17.4, 6.0Hz), 2.33 (3H, s)

5 実施例 135 4-メルカプト-1-[4-(4'-アミノカルボニルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

実施例 31 と同様の方法により、実施例 134 で得られた 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-カルボキサミドフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 23.0mg (0.060mmol) から、4-メルカプト-1-[4-(4'-アミノカルボニルフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 22.0mg をほぼ定量的に無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.79 (2H, d, J=8.7Hz), 7.27 (2H, d, J=8.6Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz),  
 7.02 (2H, d, J=8.7Hz), 5.90-5.60 (2H, brd), 4.51 (1H, d, J=14.8Hz),  
 4.42 (1H, d, J=14.8Hz), 3.68 (1H, dd, J=10.0, 7.3Hz), 3.57 (1H, m),  
 15 3.19 (1H, dd, J=10.0, 5.0Hz), 2.93 (1H, dd, J=17.1, 8.1Hz),  
 2.43 (1H, dd, J=17.1, 6.0Hz), 1.88 (1H, d, J=6.7Hz)

実施例 136 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

(1) 実施例 36 と同様の方法により調製した 4-メタンスルホニルオキシ-1-[4-(4'-メトキシフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 1.16g (3.1mmol) をクロロホルム 25ml に溶解し、三臭化ホウ素 (3M ジクロロメタン溶液) 4ml を加えて室温下 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出し、4-メタンスルホニルオキシ-1-[4-(4'-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 933mg (収率 80%) を灰色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.15 (2H, d,  $J=8.5$ Hz), 6.91 (2H, d,  $J=9.0$ Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.5$ Hz),  
 6.82 (2H, d,  $J=9.0$ Hz), 5.35 (1H, s), 5.28 (1H, m), 4.49 (1H, d,  $J=14.7$ Hz),  
 4.41 (1H, d,  $J=14.7$ Hz), 3.66 (1H, dd,  $J=12.0, 5.6$ Hz), 3.52 (1H, dd,  $J=12.0, 1.8$ Hz),  
 3.02 (3H, s), 2.88 (1H, dd,  $J=18.0, 6.8$ Hz), 2.72 (1H, dd,  $J=18.0, 2.4$ Hz)

- 5 (2) 4-メタンスルホニルオキシ-1-[4-(4'-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 933mg (2.5mmol) をエタノール 50ml に溶解し、チオ酢酸カリウム 1.40g (13mmol) を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え酢酸エチルで2回抽出した後、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(50:50)で溶出した後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出し、4-アセチルチオ-1-[4-(4'-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 434mg (収率 49%) を無色油状物として得た。
- 10

元素分析値 (%) :  $C_{19}H_{19}NO_4S$  として

- 15 計算値 : C, 63.85 ; H, 5.36 ; N, 3.92 ; S, 8.97

実測値 : C, 63.66 ; H, 5.16 ; N, 4.05 ; S, 8.86

実施例 137 4-メルカプト-1-[4-(4'-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

- 実施例 31 と同様の方法により、実施例 136 で得られた 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 58.0mg (0.16mmol) から、4-メルカプト-1-[4-(4'-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 35.0mg (収率 68%) を白色粉末として得た。
- 20

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )

- 25  $\delta$ : 8.42 (1H, s), 7.09 (2H, d,  $J=8.5$ Hz), 6.81 (2H, d,  $J=8.5$ Hz),  
 6.79 (4H, d,  $J=4.7$ Hz), 4.37 (1H, d,  $J=14.7$ Hz), 4.31 (1H, d,  $J=14.7$ Hz),  
 3.58 (1H, dd,  $J=10.0, 7.2$ Hz), 3.47 (1H, m), 3.09 (1H, dd,  $J=10.0, 5.0$ Hz),

2.84 (1H, dd, J=17.0, 8.1 Hz), 2.34 (1H, dd, J=17.0, 6.1 Hz), 1.83 (1H, d, J=6.7 Hz)

実施例 138 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-エトキシフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

5 実施例 30 と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと4-エトキシフェノールから調製した4-(4'-エトキシフェノキシ)ベンジルクロリド 1.83g (7.0 mmol) と4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン 1.20g (7.0 mmol) から4-アセチルチオ-1-[4-(4'-エトキシフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 667mg (収率 25%) を黄色油状物として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{21}H_{23}NO_4S$  として

10 計算値 : C, 65.43 ; H, 6.01 ; N, 3.63 ; S, 8.32

実測値 : C, 65.61 ; H, 5.93 ; N, 3.75 ; S, 8.29

実施例 139 4-メルカプト-1-[4-(4'-エトキシフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

15 実施例 31 と同様の方法により、実施例 138 で得られた4-アセチルチオ-1-[4-(4'-エトキシフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 192mg (0.50 mmol) から、4-メルカプト-1-[4-(4'-エトキシフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 128mg (収率 75%) を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )

20  $\delta$  : 7.17 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.96 (2H, d, J=9.1 Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz),

6.87 (2H, d, J=9.1 Hz), 4.45 (1H, d, J=14.7 Hz), 4.38 (1H, d, J=14.7 Hz),

4.02 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.63 (1H, dd, J=10.0, 7.2 Hz), 3.52 (1H, m),

3.15 (1H, dd, J=10.0, 5.1 Hz), 2.91 (1H, dd, J=17.0, 8.2 Hz),

2.42 (1H, dd, J=17.0, 6.2 Hz), 1.86 (1H, d, J=6.8 Hz), 1.42 (3H, t, J=7.0 Hz)

25 実施例 140 4-アセチルチオ-1-{4-[4'-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンジル}ピロリジン-2-オン

実施例 30 と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと4-(トリフルオロメトキシ)フェノールから調製した4-[4'-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンジルピロリジン-2-オン

シ) フェノキシ] ベンジルクロリド 1.85g(6.1mmol)と 4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン 1.60g(9.2mmol)から 4-アセチルチオ-1-[4-[4'-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンジル]ピロリジン-2-オン 639mg(収率 25%)を白色粉末として得た。

5 元素分析値(%) :  $C_{20}H_{18}NO_4SF_3$ として

計算値 : C, 56.46 ; H, 4.26 ; N, 3.29 ; S, 7.54

実測値 : C, 56.57 ; H, 4.26 ; N, 3.47 ; S, 7.51

実施例 141 4-メルカプト-1-[4-[4'-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンジル]ピロリジン-2-オン

10 実施例 31 と同様の方法により、実施例 140 で得られた 4-アセチルチオ-1-[4-[4'-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンジル]ピロリジン-2-オン 160mg(0.40mmol)から、4-メルカプト-1-[4-[4'-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンジル]ピロリジン-2-オン 102mg(収率 71%)を無色油状物として得た。

15  $^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  : 7.23(2H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.19(2H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.00(2H, d,  $J=8.5$ Hz),

6.97(2H, d,  $J=8.5$ Hz), 4.49(1H, d,  $J=14.8$ Hz), 4.40(1H, d,  $J=14.8$ Hz),

3.66(1H, dd,  $J=10.0, 7.2$ Hz), 3.55(1H, m), 3.17(1H, dd,  $J=10.0, 5.0$ Hz),

2.92(1H, dd,  $J=17.1, 8.1$ Hz), 2.43(1H, dd,  $J=17.1, 6.1$ Hz), 1.87(1H, d,  $J=6.7$ Hz)

20 実施例 142 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-ニトロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

実施例 30 と同様の方法により、4-ヒドロキシベンズアルデヒドと p-ジニトロベンゼンから調製した 4-(4'-ニトロフェノキシ)ベンジルクロリドと 4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オンから 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-ニトロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン(収率 8%)を黄色油状物として得た。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )

177

$\delta$ : 8.21 (2H, d, J=9.2Hz), 7.30 (2H, d, J=8.5Hz), 7.06 (2H, d, J=8.5Hz),  
 7.02 (2H, d, J=9.2Hz), 4.48 (2H, s), 4.08 (1H, m), 3.80 (1H, dd, J=10.6, 7.6Hz),  
 3.21 (1H, dd, J=10.6, 5.0Hz), 2.93 (1H, dd, J=17.4, 9.0Hz),  
 2.45 (1H, dd, J=17.4, 6.1Hz), 2.34 (3H, s)

5 実施例 143 4-メルカプト-1-[4-(4'-ニトロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

実施例 31 と同様の方法により、実施例 142 で得られた 4-アセチルチオ-  
 1-[4-(4'-ニトロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン  
 52.0mg (0.13mmol) から、4-メルカプト-1-[4-(4'-ニトロフェノキシ)  
 10 (ベンジル)ピロリジン-2-オン 34.0mg (収率 73%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 8.21 (2H, d, J=9.2Hz), 7.32 (2H, d, J=8.5Hz), 7.06 (2H, d, J=8.5Hz),  
 7.01 (2H, d, J=9.2Hz), 4.54 (1H, d, J=14.9Hz), 4.42 (1H, d, J=14.9Hz),  
 3.69 (1H, dd, J=10.0, 7.2Hz), 3.58 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J=10.0, 5.0Hz),  
 15 2.94 (1H, dd, J=17.1, 8.1Hz), 2.44 (1H, dd, J=17.1, 6.0Hz), 1.89 (1H, d, J=6.6Hz)

実施例 144 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-アセトアミノフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

(1) 実施例 142 と同様の方法により、調製した 4-ヒドロキシ-1-[4-(4'-ニトロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 1.86g (5.7mmol)  
 20 をピロリジン 40ml に溶解し、無水酢酸 10ml を加えて室温で 14 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え酢酸エチルで 2 回抽出した後、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をヘキサン-酢酸エチルにて粉末化し、4-アセトキシ-1-[4-(4'-ニトロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 1.80g (収率 85%) を褐色粉末として得た。  
 25

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 8.22 (2H, d, J=9.2Hz), 7.29 (2H, d, J=8.5Hz), 7.07 (2H, d, J=8.5Hz),

7.02 (2H, d, J=9.2Hz), 5.29 (1H, m), 4.51 (2H, s), 3.68 (1H, dd, J=11.5, 6.0Hz),  
 3.28 (1H, dd, J=11.5, 2.0Hz), 2.85 (1H, dd, J=17.9, 7.2Hz),  
 2.57 (1H, dd, J=17.9, 2.5Hz), 2.06 (3H, s)

(2) 4-アセトキシ-1-[4-(4'-ニトロフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 1.80g (4.9mmol) をメタノール 100ml、テトラヒドロフラン 10ml の混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素 90.0mg を加え、水素雰囲気下、室温で4.5時間攪拌した。反応液を濾過し、減圧下濃縮後、4N塩酸酢酸エチル溶液を加え、4-アセトキシ-1-[4-(4'-アミノフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン塩酸塩 1.67g (収率 90%) を白色粉末として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)

δ: 7.35 (2H, d, J=8.9Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.9Hz),  
 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 5.27 (1H, m), 4.52 (1H, d, J=14.9Hz), 4.44 (1H, d, J=14.9Hz),  
 3.73 (1H, dd, J=11.7, 5.7Hz), 3.33 (1H, dd, J=11.7, 1.5Hz),  
 2.90 (1H, dd, J=18.0, 7.1Hz), 2.47 (1H, dd, J=18.0, 1.8Hz), 2.02 (3H, s)

15 (3) 4-アセトキシ-1-[4-(4'-アミノフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン塩酸塩 324mg (0.86mmol) をクロロホルム 10ml に溶解し、トリエチルアミン 360 μl (2.6mmol)、塩化アセチル 122 μl (1.7mmol) を加えて、室温で14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出し、4-アセトキシ-1-[4-(4'-アセトアミノフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 265mg (収率 81%) を白色粉末として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.46 (2H, d, J=8.9Hz), 7.25 (1H, brs), 7.17 (2H, d, J=8.5Hz),  
 25 6.97 (2H, d, J=8.9Hz), 6.93 (2H, d, J=8.5Hz), 5.25 (1H, m), 4.48 (1H, d, J=15.7Hz),  
 4.42 (1H, d, J=15.7Hz), 3.63 (1H, dd, J=11.6, 6.0Hz), 3.24 (1H, dd, J=11.6, 1.9Hz),  
 2.82 (1H, dd, J=17.8, 7.2Hz), 2.53 (1H, dd, J=17.8, 2.4Hz), 2.18 (3H, s),



2.04(3H, s)

- (4) 4-アセトキシ-1-[4-(4'-アセトアミノフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 265mg(0.69mmol)をエタノール 10ml、クロロホルム 1ml に溶解し、グアニジン塩酸塩 330mg(3.5mmol)、トリエチルアミン 481  $\mu$ l (3.5mmol)を加え、室温で5日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をヘキサン-酢酸エチルにて粉末化し、4-ヒドロキシ-1-[4-(4'-アセトアミノフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 200mg(収率 85%)を白色粉末として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.45(2H, d, J=8.9Hz), 7.19(2H, d, J=8.5Hz), 7.15(1H, brs),  
6.96(2H, d, J=8.9Hz), 6.92(2H, d, J=8.5Hz), 4.51(1H, m), 4.47(1H, d, J=14.9Hz),  
4.40(1H, d, J=14.9Hz), 3.53(1H, dd, J=10.9, 5.6Hz), 3.21(1H, dd, J=10.9, 1.8Hz),  
2.75(1H, dd, J=17.4, 6.6Hz), 2.44(1H, dd, J=17.4, 2.3Hz), 2.12(3H, s),

15 2.09(1H, brs)

(5) 以下、実施例30と同様の方法により、4-ヒドロキシ-1-[4-(4'-アセトアミノフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 159mg(0.47mmol)から4-アセチルチオ-1-[4-(4'-アセトアミノフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 190mg(収率 46%)を黄色油状物として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.46(2H, d, J=8.9Hz), 7.17(2H, d, J=8.5Hz), 7.14(1H, brs),  
6.98(2H, d, J=8.9Hz), 6.93(2H, d, J=8.5Hz), 4.46(1H, d, J=14.7Hz),  
4.39(1H, d, J=14.7Hz), 4.06(1H, m), 3.75(1H, dd, J=10.7, 7.6Hz),  
3.18(1H, dd, J=10.7, 4.9Hz), 2.92(1H, dd, J=17.4, 8.9Hz),  
2.42(1H, dd, J=17.4, 6.0Hz), 2.32(3H, s), 2.18(3H, s)

25

実施例145 4-メルカプト-1-[4-(4'-アセトアミノフェノキシ)

## ベンジル] ピロリジン-2-オン

実施例 3 1 と同様の方法により、実施例 1 4 4 で得られた 4-アセチルチオ-  
1-[4-(4'-アセトアミノフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン  
23.0mg(0.060mmol)から、4-メルカプト-1-[4-(4'-アセトアミノフェ  
5 ノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 22.0mg をほぼ定量的に無色油状物とし  
て得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD)

δ: 7.52(2H, d, J=9.0Hz), 7.25(2H, d, J=8.5Hz), 6.94(2H, d, J=9.0Hz),  
6.94(2H, d, J=8.5Hz), 4.48(1H, d, J=14.9Hz), 4.37(1H, d, J=14.9Hz),  
10 3.73(1H, dd, J=10.4, 7.2Hz), 3.59(1H, m), 3.18(1H, dd, J=10.4, 4.6Hz),  
2.92(1H, dd, J=17.1, 8.1Hz), 2.35(1H, dd, J=17.1, 5.4Hz), 2.11(3H, s),  
1.29(1H, brs)

実施例 1 4 6 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-メチルスルホニルアミノ  
フェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

15 (1) 実施例 1 4 4 で得られた 4-ヒドロキシ-1-[4-(4'-アミノフェ  
ノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン塩酸塩 300mg(0.80mmol)をクロロホル  
ム 20ml に溶解し、トリエチルアミン 335 μl(2.4mmol)、メタンスルホニルクロ  
ロリド 93.0 μl(1.2mmol)を加え室温で 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮  
し、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した  
20 。減圧下で濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸  
エチルで溶出し、4-アセトキシ-1-[4-(4'-メチルスルホニルアミノ  
フェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 285mg(収率 85%)を淡褐色油状物と  
して得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

25 δ: 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.21(2H, d, J=8.2Hz), 6.99(2H, d, J=8.8Hz),  
6.96(2H, d, J=8.2Hz), 6.55(1H, brs), 5.27(1H, m), 4.46(2H, s),  
3.64(1H, dd, J=11.5, 6.0Hz), 3.25(1H, dd, J=11.5, 2.0Hz), 3.01(3H, s),

2. 83 (1H, dd, J=17. 8, 7. 2Hz), 2. 55 (1H, dd, J=17. 8, 2. 5Hz), 2. 05 (3H, s)

(2) 以下、実施例 1 4 4 と同様の方法により、4-アセトキシ-1-[4-(4'-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 285mg (0. 50mmol) より、4-アセチルチオ-1-[4-(4'-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 59. 0mg (収率 20%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7. 22 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 21 (2H, d, J=8. 6Hz), 6. 99 (2H, d, J=8. 8Hz),

6. 96 (2H, d, J=8. 6Hz), 6. 27 (1H, brs), 4. 44 (2H, s), 4. 06 (1H, m),

10 3. 76 (1H, dd, J=10. 7, 7. 7Hz), 3. 18 (1H, dd, J=10. 7, 5. 0Hz), 3. 01 (3H, s),

2. 92 (1H, dd, J=17. 4, 9. 0Hz), 2. 42 (1H, dd, J=17. 4, 6. 0Hz), 2. 32 (3H, s)

実施例 1 4 7 4-メルカプト-1-[4-(4'-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

実施例 3 1 と同様の方法により、実施例 1 4 6 で得られた 4-アセチルチオ-

15 1-[4-(4'-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 38. 0mg (0. 090mmol) から、4-メルカプト-1-[4-(4'-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 28. 0mg (収率 79%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

20 δ: 7. 22 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 21 (2H, d, J=9. 0Hz), 6. 99 (2H, d, J=9. 0Hz),

6. 96 (2H, d, J=8. 7Hz), 6. 33 (1H, s), 4. 49 (1H, d, J=14. 7Hz), 4. 40 (1H, d, J=14. 7Hz),

3. 66 (1H, dd, J=10. 0, 7. 2Hz), 3. 55 (1H, m), 3. 17 (1H, dd, J=10. 0, 5. 0Hz),

3. 00 (3H, s), 2. 92 (1H, dd, J=17. 1, 8. 1Hz), 2. 42 (1H, dd, J=17. 1, 6. 0Hz),

1. 87 (1H, d, J=6. 7Hz)

25 実施例 1 4 8 4-アセチルチオ-1-[4-(4'-エチルアミノカルボニルアミノフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

(1) 実施例 1 4 4 で得られた 4-ヒドロキシ-1-[4-(4'-アミノフ

- 5 エノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン塩酸塩 300mg (0.80mmol) をクロロホルム 10ml に溶解し、トリエチルアミン 223  $\mu$  l (1.6mmol)、シアン酸エチル 317  $\mu$  l (3.2mmol) を加え室温で 1 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (30:70-0:100) で溶出し、4-アセトキシ-1-(4-(4'-エチルアミノカルボニルアミノフェノキシ) ベンジル) ピロリジン-2-オン 278mg (収率 85%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 10  $\delta$ : 7.26 (2H, d, J=8.7Hz), 7.17 (2H, d, J=8.4Hz), 6.93 (2H, d, J=8.7Hz), 6.92 (2H, d, J=8.4Hz), 6.66 (1H, s), 5.26 (1H, m), 4.91 (1H, brs), 4.45 (2H, s), 3.64 (1H, dd, J=11.6, 6.0Hz), 3.27 (3H, m), 2.82 (1H, dd, J=17.8, 7.2Hz), 2.54 (1H, dd, J=17.8, 2.3Hz), 2.04 (3H, s), 1.16 (3H, t, J=7.0Hz)

- (2) 以下、実施例 30 と同様の方法により、4-アセトキシ-1-[4-(4'-エチルアミノカルボニルアミノフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン 278mg (0.68mmol) より、4-アセチルチオ-1-[4-(4'-エチルアミノカルボニルアミノフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン 107mg (収率 37%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 20  $\delta$ : 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.18 (2H, d, J=8.5Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8Hz), 6.94 (2H, d, J=8.5Hz), 6.29 (1H, brs), 4.66 (1H, brt), 4.46 (1H, d, J=14.8Hz), 4.39 (1H, d, J=14.8Hz), 4.06 (1H, m), 3.76 (1H, dd, J=10.6, 7.5Hz), 3.30 (2H, m), 3.17 (1H, dd, J=10.6, 5.0Hz), 2.92 (1H, dd, J=17.4, 8.9Hz), 2.42 (1H, dd, J=17.4, 6.0Hz), 2.32 (3H, s), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz)

- 25 実施例 149 4-メルカプト-1-[4-(4'-エチルアミノカルボニルアミノフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン

実施例 31 と同様の方法により、実施例 148 で得られた 4-アセチルチオ-

1- [4- (4'-エチルアミノカルボニルアミノフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン 27.0mg(0.060mmol)から、4-メルカプト-1- [4- (4'-エチルアミノカルボニルアミノフェノキシ) ベンジル] ピロリジン-2-オン 6.00mg(収率 26%)を淡褐色油状物として得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.26(2H, d, J=8.7Hz), 7.18(2H, d, J=8.5Hz), 6.95(2H, d, J=8.7Hz),  
6.93(2H, d, J=8.5Hz), 6.47(1H, s), 4.78(1H, t, J=5.7Hz), 4.46(1H, d, J=14.8Hz),  
4.39(1H, d, J=14.8Hz), 3.66(1H, dd, J=10.1, 7.3Hz), 3.54(1H, m),  
3.29(2H, qd, J=7.1, 5.7Hz), 3.17(1H, dd, J=10.1, 5.0Hz),

10 2.91(1H, dd, J=17.1, 8.1Hz), 2.42(1H, dd, J=17.1, 6.1Hz), 1.87(1H, d, J=6.7Hz),  
1.15(3H, t, J=7.1Hz)

実施例 150 4-アセチルチオ-1-(2-ニトロ-4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

(1) 4-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒド 5.00g(27mmol)をピリジン  
15 50mlに溶解し、フェノール 3.80g(40mmol)、炭酸カリウム 7.40g(54mmol)を加え、  
100℃で2.5時間加熱した。その後、酸化銅(II) 5.30g(67mmol)を加え、1  
20℃で15.5時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、不  
溶物を濾去した。濾液を飽和炭酸ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水  
硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマ  
20 トグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(97:3)で溶出し、2-ニトロ-4-  
フェノキシベンズアルデヒド 4.80g(収率 73%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 10.48(1H, s), 7.88(1H, d, J=8.4Hz), 7.45(1H, d, J=7.5Hz),  
7.43(1H, d, J=7.5Hz), 7.25(1H, dd, J=7.4, 7.4Hz), 7.14(1H, dd, J=8.4, 1.8Hz),  
25 7.10(2H, d, J=8.7Hz), 7.10(2H, d, J=8.7Hz), 6.89(1H, d, J=1.8Hz)

(2) 以下、実施例 30と同様の方法により、2-ニトロ-4-フェノキシベン  
ンジルクロリドから4-アセチルチオ-1-(2-ニトロ-4-フェノキシベン

ジル)ピロリジン-2-オン(収率 11%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ: 7.39 (1H, d, J=8.2Hz), 7.35 (1H, d, J=7.8Hz), 7.27 (1H, d, J=7.5Hz),  
 7.15 (1H, ddd, J=7.5, 7.5, 0.5Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.2, 2.0Hz),  
 5 6.96 (2H, dd, J=7.8, 0.5Hz), 6.84 (1H, d, J=2.0Hz), 4.51 (2H, s), 4.02 (1H, m),  
 3.81 (1H, dd, J=10.7, 7.6Hz), 3.23 (1H, dd, J=10.7, 4.9Hz),  
 2.83 (1H, dd, J=17.4, 8.9Hz), 2.34 (1H, dd, J=17.4, 6.0Hz), 2.32 (3H, s)

実施例 151 4-アセチルチオ-1-(3-ニトロ-4-フェノキシベンジル)  
 ピロリジン-2-オン

- 10 (1) 水素化ナトリウム (60%油性) 1.90g(40mmol)をN, N-ジメチルホルム  
 アミド 20ml に分散させ、室温で10分撹拌した。フェノール 3.80g(40mmol)をN  
 , N-ジメチルホルムアミド 20ml に溶解させた溶液を加え、さらに室温で10分  
 撹拌した。この溶液に、4-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒド 7.40g(40mmol)  
 を加え、室温で10分、さらに120℃で1時間加熱撹拌した。反応液に酢酸エ  
 15 チルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下  
 で濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢  
 酸エチル(90:10)で溶出し、3-ニトロ-4-フェノキシベンズアルデヒド  
 6.50g(収率 67%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 20 δ: 9.97 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=2.1Hz), 7.97 (1H, dd, J=8.8, 2.1Hz),  
 7.48 (2H, d, J=7.7Hz), 7.45 (1H, d, J=7.4Hz), 7.30 (1H, dd, J=7.4, 7.4Hz),  
 7.14 (1H, d, J=7.7Hz), 7.05 (1H, d, J=8.8Hz)

- (2) 以下、実施例 30と同様の方法により、3-ニトロ-4-フェノキシベ  
 ンジルクロリド 1.04g(3.9mmol)から4-アセチルチオ-1-(3-ニトロ-4-  
 25 フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 344mg(収率 20%)を淡黄色油状物とし  
 て得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

185

$\delta$ : 7.82 (1H, d, J=2.1Hz), 7.41 (1H, d, J=8.6Hz), 7.38 (2H, d, J=7.9Hz),  
7.20 (1H, dd, J=7.4, 7.4Hz), 7.06 (2H, d, J=7.9Hz), 6.98 (1H, d, J=8.6Hz),  
4.55 (1H, d, J=15.1Hz), 4.40 (1H, d, J=15.1Hz), 4.08 (1H, m),  
3.81 (1H, dd, J=10.5, 7.4Hz), 3.22 (1H, dd, J=10.5, 4.7Hz),  
5 2.93 (1H, dd, J=17.5, 8.9Hz), 2.44 (1H, dd, J=17.5, 5.7Hz), 2.34 (3H, s)

実施例 152 4-アセチルチオ-1-(3-メチルスルホニルアミノ-4-フェ  
ノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 151 で合成した 3-ニトロ-4-フェノキシベンズアルデヒドを用い  
、実施例 146 と同様にして、4-アセチルチオ-1-(3-メチルスルホニルア  
10 ミノ-4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン (収率 5%) を無色油状物と  
して得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.49 (1H, d, J=1.9Hz), 7.40 (1H, d, J=7.9Hz), 7.36 (1H, d, J=8.1Hz),  
7.19 (1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 7.00 (2H, d, J=8.1Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.3, 1.9Hz),  
15 6.85 (1H, d, J=8.3Hz), 6.85 (1H, brs), 4.44 (2H, s), 4.07 (1H, m),  
3.79 (1H, dd, J=10.6, 7.5Hz), 3.22 (1H, dd, J=10.6, 5.0Hz), 3.01 (3H, s),  
2.92 (1H, dd, J=17.4, 9.0Hz), 2.43 (1H, dd, J=17.4, 6.1Hz), 2.33 (3H, s)

実施例 153 4-メルカプト-1-(3-メチルスルホニルアミノ-4-フェ  
ノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

20 実施例 31 と同様の方法により、実施例 152 で得られた 4-アセチルチオ-  
1-(3-メチルスルホニルアミノ-4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-  
オン 39.0mg (0.090mmol) から、4-メルカプト-1-(3-メチルスルホニルアミ  
ノ-4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 34.0mg (収率 97%) を無色油  
状物として得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.50 (1H, d, J=2.0Hz), 7.39 (1H, d, J=7.5Hz), 7.36 (1H, d, J=8.1Hz),  
7.18 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 6.99 (3H, m), 6.86 (1H, d, J=8.3Hz), 6.85 (1H, brs),

4. 51 (1H, d, J=15. 0Hz), 4. 40 (1H, d, J=15. 0Hz), 3. 71 (1H, dd, J=10. 1, 7. 2Hz),  
 3. 57 (1H, m), 3. 22 (1H, dd, J=10. 1, 5. 0Hz), 3. 01 (3H, s),  
 2. 93 (1H, dd, J=17. 2, 8. 2Hz), 2. 43 (1H, dd, J=17. 2, 6. 0Hz), 1. 91 (1H, d, J=6. 9Hz)

実施例 1 5 4 4-アセチルチオ-1-(4-フェニルチオベンジル)ピロリジン  
 5 -2-オン

実施例 3 0 と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドとチオフェノ  
 ールから調製した4-フェニルチオベンジルクロリド 1. 61g(6. 9mmol)と4-ト  
 リメチルシリルオキシピロリジン-2-オン 1. 80g(10mmol)から4-アセチルチ  
 オ-1-(4-フェニルチオベンジル)ピロリジン-2-オン 716mg(収率 29%)を  
 10 褐色油状物として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{19}H_{19}NO_2S_2$  として

計算値 : C, 63. 83 ; H, 5. 36 ; N, 3. 92 ; S, 17. 94

実測値 : C, 63. 86 ; H, 5. 11 ; N, 3. 99 ; S, 17. 77

実施例 1 5 5 4-メルカプト-1-(4-フェニルチオベンジル)ピロリジン-  
 15 2-オン

実施例 3 1 と同様の方法により、実施例 1 5 4 で得られた4-アセチルチオ-  
 1-(4-フェニルチオベンジル)ピロリジン-2-オン 130mg(0. 36mmol)から、  
 4-メルカプト-1-(4-フェニルチオベンジル)ピロリジン-2-オン  
 69. 0mg(収率 61%)を無色油状物として得た。

20  $^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  : 7. 38-7. 26 (7H, m), 7. 17 (2H, d, J=8. 3Hz), 4. 47 (1H, d, J=14. 9Hz),  
 4. 40 (1H, d, J=14. 9Hz), 3. 64 (1H, dd, J=10. 0, 7. 2Hz), 3. 54 (1H, m),  
 3. 16 (1H, dd, J=10. 0, 5. 0Hz), 2. 92 (1H, dd, J=17. 1, 8. 1Hz),  
 2. 42 (1H, dd, J=17. 1, 6. 1Hz), 1. 86 (1H, d, J=6. 7Hz),

25 実施例 1 5 6 4-アセチルチオ-1-[4-(2'-ピリジルオキシ)ベンジ  
 ル]ピロリジン-2-オン

実施例 3 0 と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと2-ヒドロ



キシピロリジンから調製した4-(2'-ピリジルオキシ)ベンジルクロリド 420mg(1.9mmol)と4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン 494mg(2.9mmol)から4-アセチルチオ-1-[4-(2'-ピリジルオキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 47.0mg(収率 7%)を淡黄色粉末として得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 8.20(1H, dd, J=5.0, 1.9Hz), 7.70(1H, ddd, J=8.8, 6.9, 1.9Hz),  
7.26(2H, d, J=8.5Hz), 7.11(2H, d, J=8.5Hz), 7.00(1H, dd, J=6.9, 5.0Hz),  
6.92(1H, d, J=8.8Hz), 4.50(1H, d, J=14.7Hz), 4.42(1H, d, J=14.7Hz), 4.07(1H, m),  
3.78(1H, dd, J=10.6, 7.6Hz), 3.21(1H, dd, J=10.6, 5.0Hz),

10 2.93(1H, dd, J=17.4, 9.0Hz), 2.43(1H, dd, J=17.4, 6.0Hz), 2.32(3H, s)

実施例 157 4-アセチルチオ-1-[4-(3'-チエニルオキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

(1) 4-ヒドロキシベンズアルデヒド 7.50g(61mmol)と3-ブロモチオフェン 10.0g(61mmol)、炭酸カリウム 3.40g(25mmol)、銅粉 500mg を混ぜ合わせ無溶媒  
15 140℃で44時間加熱した。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで3回抽出した後、得られた有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(70:30)で溶出し、4-(3'-チエニルオキシ)ベンズアルデヒド 1.70g(収率 14%)を黄色油状物として得た。  
20

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 9.93(1H, s), 7.85(2H, d, J=8.6Hz), 7.33(1H, dd, J=5.1, 3.3Hz),  
7.11(2H, d, J=8.6Hz), 6.87(1H, dd, J=5.1, 1.4Hz), 6.84(1H, dd, J=3.3, 1.4Hz)

(2) 以下、実施例 30と同様の方法により、4-(3'-チエニルオキシ)ベンジルクロリド 1.30g(5.8mmol)と4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン 1.20g(7.0mmol)から4-アセチルチオ-1-[4-(3'-チエニルオキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 521mg(収率 26%)を褐色油状物として得た  
25

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.26 (1H, dd, J=5.2, 3.3Hz), 7.18 (2H, d, J=8.6Hz), 7.00 (2H, d, J=8.6Hz),  
6.85 (1H, dd, J=5.2, 1.5Hz), 6.62 (1H, dd, J=3.3, 1.5Hz), 4.46 (1H, d, J=14.7Hz),  
5 4.39 (1H, d, J=14.7Hz), 4.05 (1H, m), 3.75 (1H, dd, J=10.6, 7.6Hz),  
3.16 (1H, dd, J=10.6, 5.0Hz), 2.92 (1H, dd, J=17.4, 9.0Hz),  
2.42 (1H, dd, J=17.4, 6.0Hz), 2.32 (3H, s)

実施例 158 4-メルカプト-1-[4-(3'-チエニルオキシ)ベンジル]  
ピロリジン-2-オン

- 10 実施例 31 と同様の方法により、実施例 157 で得られた 4-アセチルチオ-  
1-[4-(3'-チエニルオキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オン  
100mg (0.30mmol) から、4-メルカプト-1-[4-(3'-チエニルオキシ)ベン  
ジル]ピロリジン-2-オン 74.0mg (収率 81%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 15 δ : 7.27 (1H, dd, J=5.2, 3.2Hz), 7.20 (2H, d, J=8.6Hz), 7.01 (2H, d, J=8.6Hz),  
6.84 (1H, dd, J=5.2, 1.5Hz), 6.63 (1H, dd, J=3.2, 1.5Hz), 4.47 (1H, d, J=14.7Hz),  
4.40 (1H, d, J=14.7Hz), 3.65 (1H, dd, J=10.0, 7.2Hz), 3.54 (1H, m),  
3.16 (1H, dd, J=10.0, 5.0Hz), 2.92 (1H, dd, J=17.1, 8.1Hz),  
2.42 (1H, dd, J=17.1, 6.1Hz), 1.86 (1H, d, J=6.7Hz)

- 20 実施例 159 4-アセチルチオ-1-(4-ベンジルベンジル)ピロリジン-2-  
オン

- (1) 4-ベンゾイル安息香酸 5.07g (22.4mmol) を N, N-ジメチルホルムア  
ミド 50ml に溶解後、炭酸カリウム 3.10g (22.4mmol)、よう化メチル  
2.79ml (44.8mmol) を加えた後、室温で 14 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮  
25 後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し  
た。減圧下で濃縮後、ヘキサン-酢酸エチルから結晶化し、4-ベンゾイル安息  
香酸メチルエステル 4.28g (収率 80%) を無色針状晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 8.15 (2H, d, J=8.3Hz), 7.84 (2H, d, J=8.3Hz), 7.81 (2H, m), 7.62 (1H, m),  
7.50 (2H, m), 3.97 (3H, s)

- (2) クロロホルム 24ml、トリフルオロ酢酸 40ml の混合液に水素化ほう素ナ  
5 トリウム 1.89g (49.9mmol) を加えた後、4-ベンゾイル安息香酸メチルエステル  
2.00g (8.32mmol) を加え、室温で5時間攪拌、さらに水素化ほう素ナトリウムを  
945mg (25.0mmol) を加え16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチル  
を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ  
ウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し  
10 、ヘキサン：酢酸エチル (100:0-90:10) 溶出画分を減圧下で濃縮し、4-ベンジル  
安息香酸メチルエステル 1.81g (収率 96%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.95 (2H, d, J=8.3Hz), 7.15-7.33 (7H, m), 4.03 (2H, s), 3.89 (3H, s)

- (3) 4-ベンジル安息香酸メチルエステル 1.76g (7.78mmol) をジエチルエー  
15 テル 40ml に溶解後、水素化リチウムアルミニウム 591mg (15.6mmol) を加え、室温  
で1時間攪拌した。反応液に氷冷下、水を加えた後、酢酸エチルで3回抽出、酢  
酸エチル層は水で2回、飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し  
た。減圧下で濃縮し4-ベンジルベンジルアルコール 1.57g (収率定量的) を無色  
油状物として得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.28 (4H, m), 7.19 (5H, m), 4.65 (2H, s), 3.98 (2H, s)

- (4) 4-ベンジルベンジルアルコール 1.52g (7.67mmol) をクロロホルムに溶  
解後、氷冷下、ピリジン 620 μ l (7.67mmol) を加え、チオニルクロリド 615 μ  
l (8.44mmol) のクロロホルム溶液 5ml を30分かけて滴下し、さらに室温で1時間  
25 攪拌した。反応液を減圧下で濃縮、酢酸エチルを加えた後、水、飽和食塩水で洗  
浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮し4-ベンジルベンジルク  
ロリド 1.68g (収率定量的) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.29 (4H, m), 7.19 (5H, m), 4.56 (2H, s), 3.98 (2H, s)

- (5) 実施例 30 と同様に、4-ベンジルベンジルクロリド 1.60g (7.38mmol)、4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン 1.28g (7.38mmol)、粉末化した水酸化カリウム 414mg (7.38mmol) から、4-ヒドロキシー-1-(4-ベンジルベンジル)ピロリジン-2-オン 510mg (収率 25%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ : 7.28 (2H, m), 7.13-7.23 (7H, m), 4.47 (1H, m), 4.44 (2H, s), 3.95 (2H, s), 3.49 (1H, dd, J=10.9, 5.7Hz), 3.18 (1H, dd, J=10.9, 1.9Hz), 2.73 (1H, dd, J=17.3, 6.4Hz), 2.42 (1H, dd, J=17.3, 2.3Hz), 2.14 (1H, br s)

- (6) 4-ヒドロキシー-1-(4-ベンジルベンジル)ピロリジン-2-オン 460mg (1.63mmol)、トリエチルアミン 454 μl (3.26mmol)、メタンスルホニルクロリド 252 μl (3.26mmol) から 4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ベンジルベンジル)ピロリジン-2-オン 534mg (収率 91%) を白色粉末として得た。

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.29 (2H, m), 7.13-7.23 (7H, m), 5.26 (1H, m), 4.48 (1H, d, J=14.9Hz), 4.43 (1H, d, J=14.9Hz), 3.96 (2H, s), 3.63 (1H, dd, J=11.7, 5.7Hz), 3.49 (1H, dd, J=11.7, 2.1Hz), 2.95 (3H, s), 2.86 (1H, dd, J=18.1, 6.8Hz), 2.70 (1H, dd, J=18.1, 2.6Hz)

- 20 (7) 4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ベンジルベンジル)ピロリジン-2-オン 500mg (1.39mmol) とチオ酢酸カリウム 318mg (2.78mmol) から 4-アセチルチオ-1-(4-ベンジルベンジル)ピロリジン-2-オン 331mg (収率 70%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 25 δ : 7.29 (2H, m), 7.13-7.23 (7H, m), 4.42 (2H, s), 4.04 (1H, m), 3.96 (2H, s), 3.72 (1H, dd, J=10.9, 7.5Hz), 3.15 (1H, dd, J=10.9, 5.1Hz), 2.91 (1H, dd, J=17.3, 9.1Hz), 2.41 (1H, dd, J=17.3, 6.0Hz), 2.30 (3H, s)

実施例 160 4-メルカプト-1-(4-ベンジルベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 159 で得られた 4-アセチルチオ-1-(4-ベンジルベンジル)ピロリジン-2-オン 200mg (0.589mmol) を実施例 31 と同様に処理して、4-メルカ  
5 プト-1-(4-ベンジルベンジル)ピロリジン-2-オン 147mg (収率 84%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.29 (2H, m), 7.13-7.23 (7H, m), 4.43 (2H, s), 3.97 (2H, s),  
3.62 (1H, dd,  $J=9.8, 7.2\text{Hz}$ ), 3.51 (1H, m), 3.14 (1H, dd,  $J=9.8, 5.1\text{Hz}$ ),  
10 2.90 (1H, dd,  $J=17.0, 8.3\text{Hz}$ ), 2.41 (1H, dd,  $J=17.0, 6.2\text{Hz}$ ), 1.85 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ )

実施例 161 4-アセチルチオ-1-(4-ベンゾイルベンジル)ピロリジン-2-オン

(1) 実施例 159 で得られた 4-ベンゾイル安息香酸メチルエステル  
2.00g (8.32mmol) をニトロメタン 25ml に溶解後、オルトギ酸トリメチル  
15 9.10ml (83.2mmol)、無水メタノール 3.37ml (83.2mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 147  $\mu\text{l}$  (1.66mmol) を加え攪拌下 4 時間加熱還流した後、さらにオルトギ酸トリメチル 9.10ml (83.2mmol)、無水メタノール 3.37ml (83.2mmol) を加え攪拌下 16 時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、酢酸エチルで 2 回抽出、酢酸エチル層は水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後、無水硫酸  
20 ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (95:5) で 4-メトキシカルボニルベンゾフェノンジメチルアセタールを得て、ヘキサン：酢酸エチル (90:10) で原料のメチルエステル体 680mg を回収した。回収した原料は同様の反応を繰り返し、4-メトキシカルボニルベンゾフェノンジメチルアセタールを合わせて 2.32g (収率 97%) を無色  
25 油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.96 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.48 (2H, m), 7.19-7.33 (3H, m),

3. 88 (3H, s), 3. 13 (6H, s)

(2) 4-メトキシカルボニルベンゾフェノンジメチルアセタール  
2. 27g (7. 93mmol) と水素化リチウムアルミニウム 602mg (15. 9mmol) から実施例 1  
5 9 と同様に、4-ヒドロキシメチルベンゾフェノンジメチルアセタール 2. 05g (

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7. 50 (4H, m), 7. 29 (4H, m), 7. 21 (1H, m), 4. 65 (2H, s), 3. 13 (6H, s)

(3) 4-ヒドロキシメチルベンゾフェノンジメチルアセタール  
2. 00g (7. 74mmol)、ピリジン 626 μl (7. 74mmol)、チオニルクロリド 621 μ  
10 1 (8. 51mmol) を実施例 1 5 9 と同様に処理して、4-ベンゾイルベンジルクロリド  
930mg (収率 52%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7. 81 (4H, m), 7. 59 (1H, m), 7. 51 (4H, m), 4. 65 (2H, s)

(4) 4-ベンゾイルベンジルクロリド 900mg (3. 90mmol)、4-トリメチルシ  
15 リルオキシピロリジン-2-オン 535mg (3. 90mmol)、粉末化した水酸化カリウム  
219mg (3. 90mmol) から、4-ヒドロキシー-1-(4-ベンゾイルベンジル) ピロリ  
ジン-2-オン 200mg (収率 17%) を褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7. 79 (4H, m), 7. 60 (1H, m), 7. 48 (2H, m), 7. 36 (2H, d, J=8. 3Hz),  
20 4. 64 (1H, d, J=15. 3Hz), 4. 55 (1H, m), 4. 51 (1H, d, J=15. 3Hz),

3. 57 (1H, dd, J=10. 9, 5. 7Hz), 3. 24 (1H, dd, J=10. 9, 2. 1Hz),

2. 78 (1H, dd, J=17. 3, 6. 4Hz), 2. 47 (1H, dd, J=17. 3, 2. 3Hz), 1. 99 (1H, br s)

(5) 4-ヒドロキシー-1-(4-ベンゾイルベンジル) ピロリジン-2-オ  
ン 180mg (0. 609mmol)、トリエチルアミン 170 μl (1. 22mmol)、メタンスルホニル  
25 クロリド 94. 3 μl (1. 22mmol) から 4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ベン  
ゾイルベンジル) ピロリジン-2-オン 249mg (収率定量的) を無色油状物として  
得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.79 (4H, m), 7.61 (1H, m), 7.49 (2H, m), 7.35 (2H, d, J=7.9Hz), 5.32 (1H, m),  
4.61 (1H, d, J=15.1Hz), 4.55 (1H, d, J=15.1Hz), 3.71 (1H, dd, J=11.9, 5.9Hz),  
3.57 (1H, dd, J=11.9, 1.9Hz), 3.04 (3H, s), 2.91 (1H, dd, J=18.1, 6.8Hz),  
5 2.75 (1H, dd, J=18.1, 2.5Hz)

(6) 4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ベンゾイルベンジル)ピロリジン-2-オン 227mg (0.609mmol) とチオ酢酸カリウム 140mg (1.23mmol) から 4-アセチルチオ-1-(4-ベンゾイルベンジル)ピロリジン-2-オン 138mg (収率 64%) を無色油状物として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.80 (4H, m), 7.61 (1H, m), 7.49 (2H, m), 7.35 (2H, d, J=8.3Hz),  
4.61 (1H, d, J=15.1Hz), 4.48 (1H, d, J=15.1Hz), 4.09 (1H, m),  
3.80 (1H, dd, J=10.6, 7.5Hz), 3.21 (1H, dd, J=10.6, 4.9Hz),  
2.96 (1H, dd, J=17.5, 9.9Hz), 2.46 (1H, dd, J=17.5, 5.9Hz), 2.32 (3H, s)

15 実施例 162 4-メルカプト-1-(4-ベンゾイルベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 161 で得られた 4-アセチルチオ-1-(4-ベンゾイルベンジル)ピロリジン-2-オン 108mg (0.306mmol) を実施例 31 と同様に処理して、4-メルカプト-1-(4-ベンゾイルベンジル)ピロリジン-2-オン 77.2mg (収率 81%) を無色油状物として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.80 (4H, m), 7.60 (1H, m), 7.49 (2H, m), 7.37 (2H, d, J=8.3Hz),  
4.61 (1H, d, J=15.1Hz), 4.51 (1H, d, J=15.1Hz), 3.69 (1H, dd, J=10.0, 7.2Hz),  
3.59 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J=10.0, 4.9Hz), 2.95 (1H, dd, J=17.2, 8.1Hz),  
25 2.45 (1H, dd, J=17.2, 6.9Hz), 1.90 (1H, d, J=6.4Hz)

実施例 163 4-アセチルチオ-1-(4-フェノキシメチルベンジル)ピロリジン-2-オン

- (1) 4-ヒドロキシメチル安息香酸メチルエステル 5.00g(30.1mmol)をクロロホルム 75ml に溶解後、氷冷下ピリジン 2.43ml(30.1mmol)を加えた後、攪拌下チオニルクロリド 2.42ml(33.1mmol)のクロロホルム溶液 10ml を30分かけて滴下、氷冷下で30分、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルを加え水で2回、飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
- 5 減圧下で濃縮した後、N,N-ジメチルホルムアミド 75ml に溶解、フェノール 2.83g(30.1mmol)、炭酸カリウム 4.16g(30.1mmol)を加え、室温で40時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルを加え水で2回、飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロ
- 10 マトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(95:5)溶出画分を減圧下で濃縮、ヘキサン-酢酸エチルから結晶化して4-フェノキシメチル安息香酸メチルエステル 5.35g(収率 73%)を無色針状晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ: 8.06(2H, d, J=8.3Hz), 7.51(2H, d, J=8.3Hz), 7.30(2H, m), 6.96(3H, m),
- 15 5.13(2H, s), 3.92(3H, s)

(2) 4-フェノキシメチル安息香酸メチルエステル 5.35g(22.1mmol)と水素化リチウムアルミニウム 839mg(22.1mmol)から実施例 159 と同様に、4-フェノキシメチルベンジルアルコール 4.22g(収率 89%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 20 δ: 7.41(4H, m), 7.29(2H, m), 6.96(3H, m), 5.07(2H, s), 4.70(2H, s)

(3) 4-フェノキシメチルベンジルアルコール 2.00g(9.33mmol)、ピリジン 755 μl(9.33mmol)、チオニルクロリド 749 μl(10.3mmol)を実施例 159 と同様に処理して、4-フェノキシメチルベンジルクロリド 2.20g(収率定量的)を無色油状物として得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.42(4H, m), 7.29(2H, m), 6.97(3H, m), 5.07(2H, s), 4.60(2H, s)

(4) 実施例 30 と同様に、4-フェノキシメチルベンジルクロリド



1. 40g(6.00mmol)、4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン  
1.04g(6.00mmol)、粉末化した水酸化カリウム 396mg(7.06mmol)から、4-ヒドロ  
キシ-1-(4-フェノキシメチルベンジル)ピロリジン-2-オン 710mg(収率  
40%)を白色粉末として得た。

5 元素分析値(%)  $C_{18}H_{19}NO_3$ として

計算値 C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71

実測値 C, 72.46; H, 6.45; N, 4.54

(5) 4-ヒドロキシ-1-(4-フェノキシメチルベンジル)ピロリジン-  
2-オン 650mg(2.19mmol)、トリエチルアミン 610  $\mu$ l(4.38mmol)、メタンスルホ  
10 ニルクロリド 339  $\mu$ l(4.38mmol)から4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-  
フェノキシメチルベンジル)ピロリジン-2-オン 760mg(収率 92%)を白色粉末と  
して得た。

元素分析値(%)  $C_{19}H_{21}NO_5S \cdot 0.1H_2O$ として

計算値 C, 60.49; H, 5.66; N, 3.71

15 実測値 C, 60.46; H, 5.84; N, 3.61

(6) 4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシメチルベンジル)  
ピロリジン-2-オン 710mg(1.89mmol)とチオ酢酸カリウム 432mg(3.78mmol)か  
ら4-アセチルチオ-1-(4-フェノキシメチルベンジル)ピロリジン-2-オ  
ン 464mg(収率 69%)を白色粉末として得た。

20  $^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$ : 7.42(2H, d,  $J=7.9$ Hz), 7.23-7.34(4H, m), 6.97(3H, m), 5.05(2H, s),

4.51(1H, d,  $J=14.7$ Hz), 4.42(1H, d,  $J=14.7$ Hz), 4.05(1H, m),

3.75(1H, dd,  $J=10.6, 7.5$ Hz), 3.17(1H, dd,  $J=10.6, 4.9$ Hz),

2.93(1H, dd,  $J=17.3, 8.9$ Hz), 2.43(1H, dd,  $J=17.3, 6.0$ Hz), 2.31(3H, s)

25 実施例 164 4-メルカプト-1-(4-フェノキシメチルベンジル)ピロリジ  
ン-2-オン

実施例 163 で得られた 4-アセチルチオ-1-(4-フェノキシメチルベン

- ジル)ピロリジン-2-オン 230mg(0.647mmol)をメタノール 23ml に溶解後、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 132  $\mu$  l(0.647mmol)を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液をpH 2.0に調整後、減圧下で濃縮、酢酸エチルを加えた後、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減
- 5 圧下で濃縮後ヘキサン-酢酸エチルから粉末化して、4-メルカプト-1-(4-フェノキシメチルベンジル)ピロリジン-2-オン 156mg(収率 77%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- $\delta$ : 7.42(2H, d, J=7.9Hz), 7.24-7.33(4H, m), 6.97(3H, m), 5.05(2H, s),
- 10 4.50(1H, d, J=14.9Hz), 4.45(1H, d, J=14.9Hz), 3.64(1H, dd, J=10.2, 7.2Hz), 3.53(1H, m), 3.16(1H, dd, J=10.2, 5.1Hz), 2.92(1H, dd, J=17.2, 8.1Hz), 2.43(1H, dd, J=17.2, 6.2Hz), 1.86(1H, d, J=6.8Hz)

実施例 165 4-アセチルチオ-1-(4-ベンジルオキシベンジル)ピロリジン-2-オン

- 15 (1) 4-ヒドロキシベンジルアルコール 4.96g(40.0mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド 100ml に溶解後、炭酸カリウム 5.52g(40.0mmol)、ベンジルブロミド 4.76ml(40.0mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルを加え、水で2回、飽和食塩水1回で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘ
- 20 キサン:酢酸エチル(60:40)溶出画分を集め、減圧下で濃縮、ヘキサン-酢酸エチルから粉末化して、4-ベンジルオキシベンジルアルコール 3.92g(収率 46%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- $\delta$ : 7.26-7.46(7H, m), 6.97(2H, d, J=8.3Hz), 5.07(2H, s), 4.62(2H, s)
- 25 (2) 4-ベンジルオキシベンジルアルコール 2.00g(9.33mmol)、ピリジン 755  $\mu$  l(9.33mmol)、チオニルクロリド 749  $\mu$  l(10.3mmol)を実施例 159と同様に処理して、4-ベンジルオキシベンジルクロリド 2.17g(収率定量的)を無色油状物

として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.28-7.45 (7H, m), 6.95 (2H, d, J=8.3Hz), 5.07 (2H, s), 4.56 (2H, s)

- (3) 実施例 30 と同様に、4-ベンジルオキシベンジルクロリド  
 5 1.40g (6.00mmol)、4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン  
 1.04g (6.00mmol)、粉末化した水酸化カリウム 396mg (7.06mmol) から、4-ヒドロ  
 キシー-1-(4-ベンジルオキシベンジル)ピロリジン-2-オン 420mg (収率  
 24%) を白色粉末として得た。

元素分析値(%) C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>Oとして

10 計算値 C, 72.27; H, 6.47; N, 4.68

実測値 C, 72.22; H, 6.23; N, 4.54

- (4) 4-ヒドロキシ-1-(4-ベンジルオキシベンジル)ピロリジン-2  
 -オン 370mg (1.24mmol)、トリエチルアミン 346 μl (2.48mmol)、メタンスルホニ  
 ルクロリド 192 μl (2.48mmol) から 4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ベ  
 15 ンジルオキシベンジル)ピロリジン-2-オン 348mg (収率 75%) を白色粉末として  
 得た。

元素分析値(%) C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>Sとして

計算値 C, 60.78; H, 5.64; N, 3.73

実測値 C, 60.58; H, 5.77; N, 3.58

- (5) 4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ベンジルオキシベンジル)ピ  
 20 ロリジン-2-オン 298mg (0.794mmol) とチオ酢酸カリウム 181mg (1.59mmol) から  
 4-アセチルチオ-1-(4-ベンジルオキシベンジル)ピロリジン-2-オン  
 171mg (収率 61%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 25 δ: 7.29-7.46 (5H, m), 7.15 (2H, d, J=8.5Hz), 6.94 (2H, d, J=8.5Hz), 5.05 (2H, s),  
 4.42 (1H, d, J=14.5Hz), 4.36 (1H, d, J=14.5Hz), 4.03 (1H, m),  
 3.72 (1H, dd, J=10.6, 7.5Hz), 3.14 (1H, dd, J=10.6, 4.9Hz),

2. 91 (1H, dd, J=17. 3, 9. 0Hz), 2. 41 (1H, dd, J=17. 3, 6. 0Hz), 2. 30 (3H, s)

実施例 1 6 6 4-メルカプト-1-(4-ベンジルオキシベンジル)ピロリジン-2-オン

5 実施例 1 6 5 で得られた 4-アセチルチオ-1-(4-ベンジルオキシベンジル)ピロリジン-2-オン 100mg (0. 281mmol) を実施例 1 6 4 と同様に処理して、4-メルカプト-1-(4-ベンジルオキシベンジル)ピロリジン-2-オン 46. 1mg (収率 52%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7. 29-7. 46 (5H, m), 7. 17 (2H, d, J=8. 5Hz), 6. 94 (2H, d, J=8. 5Hz), 5. 05 (2H, s),  
10 4. 43 (1H, d, J=14. 5Hz), 4. 38 (1H, d, J=14. 5Hz), 3. 62 (1H, dd, J=10. 0, 7. 4Hz),  
3. 51 (1H, m), 3. 13 (1H, dd, J=10. 2, 5. 1Hz), 2. 91 (1H, dd, J=17. 2, 8. 1Hz),  
2. 41 (1H, dd, J=17. 2, 6. 2Hz), 1. 84 (1H, d, J=6. 8Hz)

実施例 1 6 7 4-アセチルチオ-1-(4-フェネチルベンジル)ピロリジン-2-オン

15 (1) トランス-4-スチルベンカルボキサルデヒド 4. 75g (22. 8mmol) をメタノール 100ml、テトラヒドロフラン 100ml の混合液に溶解後、10%パラジウム活性炭 450mg を加えた後、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。触媒を濾去後、減圧下で濃縮した後、メタノール 40ml に溶解、水素化ほう素ナトリウム 431mg (11. 4mmol) を加え、室温で 0. 5 時間攪拌した。反応液を pH 3. 0 に調整  
20 後、減圧下で濃縮した後、酢酸エチルで 2 回抽出、酢酸エチル層は水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (70:30) 溶出画分を減圧下で濃縮して、4-フェネチルベンジルアルコール 4. 34g (収率 90%) を白色粉末として得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7. 24-7. 31 (4H, m), 7. 19 (5H, m), 4. 66 (2H, s), 2. 92 (4H, s)

(2) 4-フェネチルベンジルアルコール 2. 00g (9. 42mmol)、ピリジン 762 μ

1 (9.42mmol)、チオニルクロリド 759  $\mu$ l (10.4mmol)を実施例 159と同様に処理して、4-フェネチルベンジルクロリド 2.24g(収率定量的)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

5  $\delta$ : 7.28(4H, m), 7.18(5H, m), 4.57(2H, s), 2.91(4H, s)

(3) 実施例 30と同様に、4-フェネチルベンジルクロリド 1.38g(6.00mmol)、4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン 1.04g(6.00mmol)、粉末化した水酸化カリウム 396mg(7.06mmol)から、4-ヒドロキシー-1-(4-フェネチルベンジル)ピロリジン-2-オン 730mg(収率 41%)を白色粉末として得た。

10 元素分析値(%)  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ として

計算値 C, 77.26; H, 7.17; N, 4.74

実測値 C, 77.30; H, 7.05; N, 4.65

(4) 4-ヒドロキシー-1-(4-フェネチルベンジル)ピロリジン-2-オン 600mg(2.03mmol)、トリエチルアミン 566  $\mu$ l(4.06mmol)、メタンスルホニルクロリド 314  $\mu$ l(4.06mmol)から4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェネチルベンジル)ピロリジン-2-オン 542mg(収率 72%)を白色粉末として得た。

15

元素分析値(%)  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ として

計算値 C, 64.32; H, 6.21; N, 3.75

実測値 C, 64.38; H, 6.12; N, 3.77

20 (5) 4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェネチルベンジル)ピロリジン-2-オン 500mg(1.34mmol)とチオ酢酸カリウム 306mg(2.68mmol)から4-アセチルチオ-1-(4-フェネチルベンジル)ピロリジン-2-オン 339mg(収率 72%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%)  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ として

25 計算値 C, 71.35; H, 6.56; N, 3.96

実測値 C, 71.53; H, 6.37; N, 3.95

実施例 168 4-メルカプト-1-(4-フェネチルベンジル)ピロリジン-2

ーオン。

実施例 167 で得られた 4-アセチルチオ-1-(4-フェネチルベンジル)ピロリジン-2-オン 200mg (0.566mmol) を実施例 31 と同様に処理して、4-メルカプト-1-(4-フェネチルベンジル)ピロリジン-2-オン 154mg (収率 87%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.24-7.31 (3H, m), 7.13-7.23 (6H, m), 4.47 (1H, d, J=14.7Hz),  
4.40 (1H, d, J=14.7Hz), 3.62 (1H, dd, J=9.8, 7.2Hz), 3.52 (1H, m),  
3.14 (1H, dd, J=9.8, 4.9Hz), 2.92 (1H, dd, J=17.0, 8.3Hz), 2.91 (4H, s),  
2.42 (1H, dd, J=17.0, 6.2Hz), 1.85 (1H, d, J=6.8Hz)

実施例 169 S-[5-オキソ-1-(4-フェノキシフェネチル)-3-ピロリジニル] エタンチオエート

4-フェノキシフェネチルアミン 1.3ml (6.64mmol) を 0-アセチルリンゴ酸無水物 1.0g (6.32mmol) の THF 6.5ml 溶液に加え、1.3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、アセチル クロリド 5ml に溶解し、60℃で 12 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、酢酸エチルから粉末化して得た (収率 75%)、2,5-ジオキソ-1-(4-フェノキシフェネチル)-3-ピロリジニル アセテート 1.3g (3.68mmol) をエタノール 6.5ml、THF 13ml の混合溶媒に溶解し、-18℃で水素化ホウ素ナトリウム 696mg (18.40mmol) を加え、-18~-9℃で 5 時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え分配し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、トリフルオロ酢酸 13ml に溶解し、トリエチルシラン 705 μl (4.42mmol) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン:酢酸エチル

- (3:2~1:1)溶出画分を濃縮し得た(2行程、収率 71%)、5-オキソ-1-(4-フェノキシフェネチル)-3-ピロリジニル アセテート 1.48g(4.36mmol)をエタノール 10ml にアセチル クロリド 62ml(87mmol)を滴下して調製した溶液に溶解し、50℃で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルから粉末化して(収率 80%)得た、4-ヒドロキシー-1-(4-フェノキシフェネチル)-2-ピロリジノン 995mg(3.35mmol)、メタンスルホニル クロリド 363  $\mu$ l(4.69mmol)をクロロホルム 10ml に溶解し、0℃でトリエチルアミン 654  $\mu$ l(4.69mmol)のクロロホルム 5ml 溶液を5分かけて滴下した。滴下終了後、0℃で10分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水で2回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮し得た(収率 91%)、5-オキソ-1-(4-フェノキシフェネチル)-3-ピロリジニル メタンスルホネート 500mg(1.33mmol)をDMF 10ml およびエタノール 10ml の混合溶媒に溶解し、チオ酢酸カリウム 304mg(2.66mmol)を加え、90℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧下、半量まで留去後、反応液に酢酸エチルを加え、水で5回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン:酢酸エチル(2:1)溶出画分を濃縮、題記化合物 404mg(収率 85%)を茶色油状物として得た。

元素分析値(%) :  $C_{20}H_{21}NO_3S \cdot 0.25 H_2O$ として

計算値 : C, 66.73 ; H, 6.02 ; N, 3.89

- 20 実測値 : C, 66.79 ; H, 5.98 ; N, 3.76

実施例 170 1-(4-フェノキシフェネチル)-4-スルファニル-2-ピロリジノン

- 実施例 169で得た、S-[5-オキソ-1-(4-フェノキシフェネチル)-3-ピロリジニル] エタンチオエート 91mg(0.26mmol)を、エタノール 1ml とアセチル クロリド 365  $\mu$ l(5.14mmol)の混合液に溶解し、50℃で1.5時間攪拌し、反応液を減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒 : n-ヘキサン : 酢酸エチル(1:2))で精製し、題記化合物 64mg(収率 79%)を無色油状物として

得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.35-6.93 (9H, m), 3.65-3.41 (4H, m),

3.16 (1H, dd, J=10.0, 5.1Hz), 2.85-2.78 (3H, m),

5 2.32 (1H, dd, J=16.9, 6.2Hz), 1.84 (1H, d, J=7.0Hz)

実施例 171 4-アセチルチオ-1-(4-フェニルスルフィニルベンジル)  
ピロリジン-2-オン

(1) 実施例 154 で得られた 4-ヒドロキシ-1-(4-フェニルチオベン  
ジル)ピロリジン-2-オン 324mg (1.08mmol) を酢酸 7ml、30%過酸化水素水 2ml  
10 の混合液に溶解後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えた後、水  
で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃  
縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:アセトン(30:70-  
0:100)溶出画分を減圧下で濃縮して 4-ヒドロキシ-1-(4-フェニルスルフ  
ィニルベンジル)ピロリジン-2-オン 239mg (収率 70%) を無色油状物として得た  
15 。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.62 (4H, m), 7.46 (3H, m), 7.34 (2H, d, J=8.3Hz), 4.57 (1H, d, J=15.3Hz),

4.50 (1H, m), 4.40 (1H, d, J=15.3Hz), 3.50 (1H, dd, J=10.9, 5.7Hz),

3.18 (1H, dd, J=10.9, 1.7Hz), 2.71 (1H, dd, J=17.3, 6.4Hz),

20 2.42 (1H, dd, J=17.3, 2.5Hz)

(2) 4-ヒドロキシ-1-(4-フェニルスルフィニルベンジル)ピロリジ  
ン-2-オン 215mg (0.682mmol)、トリエチルアミン 286 μl (2.04mmol)、メタン  
スルホンクロリド 158 μl (2.04mmol) から 4-メタンスルホンオキシ-1-  
(4-フェニルスルフィニルベンジル)ピロリジン-2-オン 198mg (収率 74%)

25 を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.64 (4H, m), 7.47 (3H, m), 7.33 (2H, d, J=8.3Hz), 5.28 (1H, m),



4. 53 (1H, d, J=17. 2Hz), 4. 48 (1H, d, J=17. 2Hz), 3. 64 (1H, dd, J=12. 1, 5. 5Hz),  
 3. 50 (1H, br d, J=12. 1Hz), 3. 00 (3H, s), 2. 87 (1H, dd, J=18. 1, 6. 9Hz),  
 2. 71 (1H, dd, J=18. 1, 2. 3Hz)

(3) 4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェニルスルフィニルベンジ  
 5 ル)ピロリジン-2-オン 180mg(0. 457mmol)とチオ酢酸カリウム  
 104mg(0. 915mmol)から4-アセチルチオ-1-(4-フェニルスルフィニルベン  
 ジル)ピロリジン-2-オン 129mg(収率 76%)を無色油状物として得た。

元素分析値(%)  $C_{19}H_{19}NO_3S_2$ として

計算値 C, 61. 10; H, 5. 13; N, 3. 75

10 実測値 C, 61. 05; H, 5. 22; N, 3. 83

実施例 172 4-メルカプト-1-(4-フェニルスルフィニルベンジル)ピロ  
 リジン-2-オン

実施例 171 で得られた 4-アセチルチオ-1-(4-フェニルスルフィニル  
 ベンジル)ピロリジン-2-オン 60. 0mg(0. 161mmol)と塩化アセチル 229  $\mu$   
 15 l(3. 22mmol)から、実施例 126 と同様の方法で 4-メルカプト-1-(4-フェ  
 ニルスルフィニルベンジル)ピロリジン-2-オン 17. 9mg(収率 34%)を無色油状  
 物として得た。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$ : 7. 64(4H, m), 7. 47(3H, m), 7. 35(2H, d, J=7. 9Hz), 4. 51(1H, d, J=15. 1Hz),  
 20 4. 43(1H, d, J=15. 1Hz), 3. 63(1H, dd, J=9. 6, 7. 5Hz), 3. 55(1H, m),  
 3. 14(1H, dd, J=9. 6, 4. 5Hz), 2. 91(1H, dd, J=17. 2, 8. 1Hz),  
 2. 41(1H, dd, J=17. 2, 5. 9Hz), 1. 86(1H, d, J=6. 8Hz)

実施例 173 4-アセチルチオ-1-(4-フェニルスルホニルベンジル)ピロ  
 リジン-2-オン

25 (1) 実施例 154 で得られた 4-ヒドロキシ-1-(4-フェニルチオベン  
 ジル)ピロリジン-2-オン 280mg(0. 935mmol)を酢酸 7ml、30%過酸化水素水 2ml  
 の混合液に溶解後、70℃で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えた後、水

で2回、飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後トルエンを加えて再び減圧下で濃縮乾固し、酢酸エチルから粉末化して4-ヒドロキシ-1-(4-フェニルスルホニルベンジル)ピロリジン-2-オン 310mg(収率定量的)を白色粉末として得た。

5 元素分析値(%)  $C_{17}H_{17}NO_4S$ として

計算値 C, 61.61; H, 5.17; N, 4.23

実測値 C, 61.31; H, 4.95; N, 4.21

(2) 4-ヒドロキシ-1-(4-フェニルスルホニルベンジル)ピロリジン-2-オン 310mg(0.935mmol)、トリエチルアミン 430  $\mu$ l(3.10mmol)、メタンスルホニルクロリド 240  $\mu$ l(3.10mmol)から4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェニルスルホニルベンジル)ピロリジン-2-オン 359mg(収率 94%)を無色油状物として得た。

元素分析値(%)  $C_{18}H_{19}NO_6S_2$ として

計算値 C, 52.80; H, 4.68; N, 3.42

15 実測値 C, 52.82; H, 4.57; N, 3.47

(3) 4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェニルスルホニルベンジル)ピロリジン-2-オン 280mg(0.684mmol)とチオ酢酸カリウム 156mg(1.37mmol)から4-アセチルチオ-1-(4-フェニルスルホニルベンジル)ピロリジン-2-オン 175mg(収率 66%)を白色粉末として得た。

20 元素分析値(%)  $C_{19}H_{19}NO_4S_2$ として

計算値 C, 58.59; H, 4.92; N, 3.60

実測値 C, 58.59; H, 4.85; N, 3.68

実施例 174 4-メルカプト-1-(4-フェニルスルホニルベンジル)ピロリジン-2-オン

25 実施例 173で得られた4-アセチルチオ-1-(4-フェニルスルホニルベンジル)ピロリジン-2-オン 90.0mg(0.231mmol)と塩化アセチル 365  $\mu$ l(5.14mmol)から、実施例 126と同様の方法で4-メルカプト-1-(4-フェ

ニルスルホニルベンジル)ピロリジン-2-オン 61.2mg(収率 76%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%)  $C_{17}H_{17}NO_3S_2$ として

計算値 C, 58.77; H, 4.93; N, 4.03

5 実測値 C, 58.79; H, 4.93; N, 4.03

実施例 175 (4S, 5S)-4-アセチルチオ-5-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

(1) 実施例 20 と同様に、L-アラニンメチルエステル塩酸塩 2.34g(15.0mmol)、トリエチルアミン 3.14ml(22.5mmol)、4-フェノキシベンズアルデヒド 2.63ml(15.0mmol)からN-(4-フェノキシベンジル)-L-アラニンメチルエステル 4.31g(収率定量的)を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$ : 7.27-7.37(4H, m), 7.09(1H, m), 6.98(4H, m), 3.77(1H, d,  $J=12.8$ Hz),

3.74(3H, s), 3.64(1H, d,  $J=12.8$ Hz), 3.40(1H, q,  $J=6.8$ Hz), 1.33(3H, d,  $J=6.8$ Hz)

15 (2) N-(4-フェノキシベンジル)-L-アラニンメチルエステル 4.21g(14.8mmol)、トリエチルアミン 2.48ml(17.8mmol)、エチルマロニルクロリド 2.28ml(17.8mmol)からN-(エチルマロニル)-N-(4-フェノキシベンジル)-L-アラニンメチルエステル 5.11g(収率 86%)を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )

20  $\delta$ : 7.20-7.40(4H, m), 7.13(1H, m), 6.97-7.04(4H, m), 4.66(1H, q,  $J=7.2$ Hz),

6.5(1H, d,  $J=17.3$ Hz), 4.50(1H, d,  $J=17.3$ Hz), 4.19(1H, q,  $J=7.2$ Hz), 3.69(3H, s),

3.47(1H, d,  $J=15.5$ Hz), 3.39(1H, d,  $J=15.5$ Hz), 1.41(3H, d,  $J=7.2$ Hz),

1.28(3H, t,  $J=7.2$ Hz)

(3) N-(エチルマロニル)-N-(4-フェノキシベンジル)-L-アラニンメチルエステル 5.00g(12.5mmol)と 20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液 4.91ml(12.5mmol)を処理し、脱炭酸後、水素化ほう素ナトリウム 473mg(12.5mmol)から(5S)-4-ヒドロキシー-5-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)-

ピロリジン-2-オン 3.61g (収率 97%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (主なピークのみ記載)

δ: 7.33 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.10 (1H, m), 6.97-7.03 (4H, m),

4.95 (1H, d, J=15.1Hz), 4.35 (1H, m), 3.97 (1H, d, J=15.1Hz), 3.60 (1H, m),

5 2.70 (1H, dd, J=17.0, 6.6Hz), 2.47 (1H, dd, J=17.0, 3.4Hz), 1.22 (3H, d, J=6.8Hz)

(4) (5 S) - 4-ヒドロキシ-5-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)  
ピロリジン-2-オン 3.50g (11.8mmol)、トリエチルアミン 3.28ml (23.5mmol)

、メタンスルホニルクロリド 1.81ml (23.5mmol) から (5 S) - 4-メタンスル  
ホニルオキシ-5-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)-ピロリジン-2-  
10 オン 3.87g (収率 87%) を無色油状物として得た。これを分取高速液体クロマトグラ  
フィー (カラム: YMC Pack S-363 I-15 ODS、移動相: 42% アセトニトリル/0.01M  
りん酸緩衝液 pH 6.3、流速: 20ml/min、検出: 214nm) に付し、2つのピークの

溶出画分をそれぞれ濃縮後、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層は水、飽  
和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して (4 R, 5 S) - 4-  
15 メタンスルホニルオキシ-5-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジ  
ン-2-オン 1.20g (回収率 31%) を無色油状物として、(4 S, 5 S) - 4-メ  
タンスルホニルオキシ-5-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-  
2-オン 2.08g (回収率 54%) を白色粉末としてそれぞれ得た。

(4 R, 5 S) - 4-メタンスルホニルオキシ-5-メチル-1-(4-フェノキ  
20 シベンジル)ピロリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.34 (2H, m), 7.21 (2H, d, J=8.7Hz), 7.11 (1H, m), 6.98 (4H, m),

4.97 (1H, d, J=15.1Hz), 4.90 (1H, m), 3.98 (1H, d, J=15.1Hz),

3.73 (1H, dq, J=1.5, 6.8Hz), 2.97 (3H, s), 2.95 (1H, dd, J=18.1, 6.8Hz),

25 2.66 (1H, dd, J=18.1, 2.3Hz), 1.23 (3H, d, J=6.8Hz)

(4 S, 5 S) - 4-メタンスルホニルオキシ-5-メチル-1-(4-フェノキ  
シベンジル)ピロリジン-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.35 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8.3Hz), 7.12 (1H, m), 7.01 (2H, m),  
6.95 (2H, d, J=8.3Hz), 5.21 (1H, m), 4.98 (1H, d, J=15.1Hz), 3.96 (1H, d, J=15.1Hz),  
3.80 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.83 (1H, dd, J=17.3, 6.4Hz),

5 2.74 (1H, dd, J=17.3, 4.0Hz), 1.28 (3H, d, J=6.4Hz)

(5) (4R, 5S) - 4-メタンスルホニルオキシ-5-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 1.00g (2.66mmol) をエタノール 30ml に溶解後、チオ酢酸カリウム 608mg (5.33mmol) を加え、攪拌下 13 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (60:40) で溶出、濃縮乾固し、(4S, 5S) - 4-アセチルチオ-5-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 207mg (収率 22%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

15 δ : 7.34 (2H, m), 7.20 (2H, d, J=8.3Hz), 7.11 (1H, m), 7.01 (2H, m), 6.96 (2H, m),  
4.93 (1H, d, J=15.1Hz), 4.18 (1H, m), 3.96 (1H, d, J=15.1Hz), 3.84 (1H, m),  
2.82 (1H, dd, J=17.0, 8.3Hz), 2.45 (1H, dd, J=17.0, 9.1Hz), 2.34 (3H, s),  
1.13 (3H, d, J=6.4Hz)

実施例 176 (4S, 5S) - 4-メルカプト-5-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 175 で得られた (4S, 5S) - 4-アセチルチオ-5-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)-ピロリジン-2-オン 120mg (0.338mmol) を実施例 31 と同様に処理して、(4S, 5S) - 4-メルカプト-5-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)-ピロリジン-2-オン 81.2mg (収率 77%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.34 (2H, m), 7.20 (2H, d, J=8.3Hz), 7.11 (1H, m), 7.00 (2H, m),

6. 96 (2H, d, J=8. 3Hz), 4. 96 (1H, d, J=15. 1Hz), 3. 95 (1H, d, J=15. 1Hz), 3. 65 (1H, m), 3. 58 (1H, m), 2. 84 (1H, dd, J=17. 0, 7. 5Hz), 2. 46 (1H, dd, J=17. 0, 7. 7Hz), 1. 52 (1H, d, J=7. 5Hz), 1. 23 (3H, d, J=6. 4Hz)

5 実施例 1 7 7 (4 R, 5 S) - 4 - アセチルチオ - 5 - メチル - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - オン

実施例 1 7 5 で得られた (4 S, 5 S) - 4 - メタンスルホニルオキシ - 5 - メチル - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - オン 1. 50g (4. 00mmol) とチオ酢酸カリウム 914mg (8. 00mmol) を実施例 1 7 5 と同様に処理して、(4 R, 5 S) - 4 - アセチルチオ - 5 - メチル - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - オン 596mg (収率 42%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7. 34 (2H, m), 7. 19 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 11 (1H, m), 7. 00 (2H, m), 6. 96 (2H, m), 4. 95 (1H, d, J=15. 1Hz), 3. 95 (1H, d, J=15. 1Hz), 3. 68 (1H, m), 3. 39 (1H, m), 3. 02 (1H, dd, J=17. 7, 8. 9Hz), 2. 39 (1H, dd, J=17. 7, 5. 7Hz), 2. 31 (3H, s), 1. 26 (3H, d, J=6. 4Hz)

15 実施例 1 7 8 (4 R, 5 S) - 4 - メルカプト - 5 - メチル - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - オン

実施例 1 7 7 で得られた (4 R, 5 S) - 4 - アセチルチオ - 5 - メチル - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - オン 301mg (0. 847mmol) を実施例 3 1 と同様に処理して、(4 R, 5 S) - 4 - メルカプト - 5 - メチル - 1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - オン 210mg (収率 79%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7. 34 (2H, m), 7. 21 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 11 (1H, m), 7. 00 (2H, m), 6. 96 (2H, d, J=8. 7Hz), 4. 96 (1H, d, J=15. 1Hz), 3. 96 (1H, d, J=15. 1Hz), 3. 33 (1H, m), 3. 03 (1H, m), 2. 95 (1H, m), 2. 39 (1H, dd, J=16. 2, 6. 8Hz), 1. 75 (1H, d, J=6. 8Hz), 1. 25 (3H, d, J=6. 4Hz)

実施例 179 トランス-4-アセチルチオ-5-イソブチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

- (1) 実施例 20 と同様に D,L-ロイシン 6.56g(50.0mmol)、メタノール 50ml、チオニルクロリド 13.0ml(180mmol) から D,L-ロイシンメチルエステル塩酸塩 8.93g(収率 98%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta$ : 4.17(1H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.87(3H, s), 1.90(1H, m), 1.78(2H, m), 0.00(3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 0.99(3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ )

- (2) D,L-ロイシンメチルエステル塩酸塩 2.73g(15.0mmol)、トリエチルアミン 3.14ml(22.5mmol)、4-フェノキシベンズアルデヒド 2.63ml(15.0mmol)、水素化ほう素ナトリウム 420mg(11.1mmol)から、N-(4-フェノキシベンジル)-D,L-ロイシンメチルエステル 4.34g(収率 88%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$

- : 7.30(4H, m), 7.08(1H, m), 6.97(4H, m), 3.78(1H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 3.73(3H, s), 3.58(1H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 3.31(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.78(1H, m), 1.48(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 0.92(3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.85(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ )

- (3) N-(4-フェノキシベンジル)-D,L-ロイシンメチルエステル 4.34g(13.3mmol)、トリエチルアミン 2.22ml(16.0mmol)、エチルマロニルクロリド 2.05ml(16.0mmol) から、N-(エチルマロニル)-N-(4-フェノキシベンジル)-D,L-ロイシンメチルエステル 5.24g(収率 89%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (主なピークのみ記載)

- $\delta$ : 7.21-7.38(4H, m), 7.12(1H, m), 6.91-7.03(4H, m), 4.86(1H, m), 4.63(1H, d,  $J=17.3\text{Hz}$ ), 4.50(1H, d,  $J=17.3\text{Hz}$ ), 4.19(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.62(3H, s), 3.47(1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 3.42(1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 1.88(1H, m), 1.60(2H, m), 1.28(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 0.91(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 0.84(3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ )

- (4) N-(エチルマロニル)-N-(4-フェノキシベンジル)-D,L-ロイシンメチルエステル 5.24g(11.9mmol)、20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液

4.66ml (11.9mmol) で処理した後、脱炭酸後、水素化ほう素ナトリウム 450mg (11.9mmol) を反応して、4-ヒドロキシ-5-イソブチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 3.52g (収率 87%) を無色油状物として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (主なピークのみ記載)

$\delta$ : 7.33 (2H, m), 7.18 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, m), 6.97 (4H, m),

4.96 (1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 4.37 (1H, m), 3.97 (1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 3.49 (1H, m),

2.67 (1H, dd,  $J=17.0, 5.9\text{Hz}$ ), 2.47 (1H, dd,  $J=17.0, 1.9\text{Hz}$ ), 1.70 (2H, m),

1.40 (1H, m), 0.94 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 0.81 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ )

10 (5) 4-ヒドロキシ-5-イソブチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 3.30g (9.72mmol)、トリエチルアミン 2.71ml (19.4mmol)、メタンスルホニルクロリド 1.50ml (19.4mmol) と反応した後、実施例 175 と同様に分取高速液体クロマトグラフィーに付し、シス-5-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 2.63g (収率 65%) を白色粉末として得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.34 (2H, m), 7.17 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, m), 6.98 (4H, m), 5.26 (1H, m),

5.02 (1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 3.96 (1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 3.68 (1H, m), 3.06 (3H, s),

2.82 (1H, dd,  $J=17.9, 2.8\text{Hz}$ ), 2.75 (1H, dd,  $J=17.9, 5.5\text{Hz}$ ), 1.70 (1H, m),

20 1.67 (1H, m), 1.47 (1H, m), 0.94 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 0.79 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ )

(6) シス-5-イソブチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 1.00g (2.40mmol) とチオ酢酸カリウム 548mg (4.80mmol) から、トランス-4-アセチルチオ-5-イソブチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 227mg (収率 24%) を無色油状物として得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.34 (2H, m), 7.19 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, m), 6.99 (4H, m),



5. 02 (1H, d, J=15.3Hz), 3. 86 (1H, d, J=15.3Hz), 3. 81 (1H, m), 3. 30 (1H, m),  
 3. 09 (1H, dd, J=17. 7, 7. 9Hz), 2. 37 (1H, dd, J=17. 7, 2. 3Hz), 2. 29 (3H, s),  
 1. 77 (1H, m), 1. 42 (2H, m), 0. 92 (3H, d, J=6. 8Hz), 0. 80 (3H, d, J=6. 8Hz)

5 実施例 180 トランス-5-イソブチル-4-メルカプト-1-(4-フェノ  
 キシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 179 で得られたトランス-4-アセチルチオ-5-イソブチル-1-  
 (4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 227mg(0. 571mmol)を実施例 3  
 1 と同様に処理して、トランス-5-イソブチル-4-メルカプト-1-(4-フ  
 10 エノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 165mg(収率 81%)を無色油状物として得  
 た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7. 34 (2H, m), 7. 24 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 11 (1H, m), 6. 99 (4H, m),  
 5. 03 (1H, d, J=15. 1Hz), 3. 88 (1H, d, J=15. 1Hz), 3. 29 (1H, m), 3. 23 (1H, m),  
 3. 03 (1H, dd, J=17. 3, 7. 9Hz), 2. 38 (1H, dd, J=17. 3, 2. 6Hz), 1. 78 (1H, d, J=6. 8Hz),  
 15 1. 68 (1H, m), 1. 48 (1H, m), 1. 28 (1H, m), 0. 93 (3H, d, J=6. 8Hz), 0. 85 (3H, d, J=6. 4Hz)

実施例 181 トランス-4-アセチルチオ-5-ベンジル-1-(4-フェノ  
 キシベンジル)ピロリジン-2-オン

(1) 実施例 20 と同様に D, L-フェニルアラニン 8. 26g(50. 0mmol)、メタノ  
 ール 50ml、チオニルクロリド 13. 0ml(180mmol) から D, L-フェニルアラニンメチ  
 20 ルエステル塩酸塩 10. 6g(収率 98%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, D<sub>2</sub>O)

δ : 7. 45 (3H, m), 7. 34 (2H, m), 4. 46 (1H, m), 3. 87 (3H, s),  
 3. 39 (1H, dd, J=14. 3, 5. 9Hz), 3. 27 (1H, dd, J=14. 3, 7. 5Hz)

(2) D, L-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 3. 24g(15. 0mmol)、トリエ  
 25 チルアミン 3. 14ml(22. 5mmol)、4-フェノキシベンズアルデヒド  
 2. 63ml(15. 0mmol)、水素化ほう素ナトリウム 496mg(13. 1mmol)から、N-(4-  
 フェノキシベンジル)-D, L-フェニルアラニンメチルエステル 4. 05g(収率 75%)

を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.21-7.36 (5H, m), 7.14-7.20 (4H, m), 7.09 (1H, m), 6.99 (2H, m),  
6.92 (2H, d, J=8.3Hz), 3.78 (1H, d, J=12.8Hz), 3.66 (3H, s), 3.60 (1H, d, J=12.8Hz), 3.  
54 (1H, t, J=6.8Hz), 2.99 (1H, dd, J=13.6, 6.4Hz), 2.94 (1H, dd, J=13.6, 7.5Hz)

(3) N-(4-フェノキシベンジル)-D,L-フェニルアラニンメチルエステル  
4.05g (11.2mmol)、トリエチルアミン 1.87ml (13.4mmol)、エチルマロニルクロ  
リド 1.72ml (13.4mmol) から、N-(エチルマロニル)-N-(4-フェノキシベン  
ジル)-D,L-フェニルアラニンメチルエステル 5.34g (収率 100%) を無色油状物と  
して得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (主なピークのみ記載)

δ : 7.23-7.38 (6H, m), 7.06-7.19 (4H, m), 6.99 (2H, m), 6.90 (2H, d, J=8.7Hz),  
4.41 (1H, d, J=16.8Hz), 4.28 (1H, dd, J=9.4, 5.7Hz), 4.21 (2H, q, J=7.2Hz),  
3.83 (1H, d, J=16.8Hz), 3.66 (3H, s), 3.46 (1H, d, J=14.9Hz),  
3.38 (1H, d, J=14.9Hz), 3.36 (1H, m), 3.25 (1H, m), 1.29 (3H, t, J=7.2Hz)

(4) N-(エチルマロニル)-N-(4-フェノキシベンジル)-D,L-フェニル  
アラニンメチルエステル 5.34g (11.2mmol)、20%ナトリウムエトキシドエタノール  
溶液 4.39ml (11.2mmol) で処理した後、脱炭酸後、水素化ほう素ナトリウム  
424mg (11.2mmol) を反応して、5-ベンジル-4-ヒドロキシ-1-(4-フェノ  
キシベンジル)ピロリジン-2-オン 3.93g (収率 94%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (主なピークのみ記載)

δ : 7.20-7.38 (5H, m), 7.08-7.19 (5H, m), 7.01 (2H, m), 6.96 (2H, d, J=8.7Hz),  
5.02 (1H, d, J=15.1Hz), 4.22 (1H, m), 3.93 (1H, d, J=15.1Hz),  
3.73 (1H, dt, J=5.3, 7.5Hz), 3.00 (2H, d, J=7.5Hz), 2.63 (1H, dd, J=17.0, 6.4Hz),  
2.44 (1H, dd, J=17.0, 3.4Hz), 1.84 (1H, d, J=4.5Hz)

(5) 5-ベンジル-4-ヒドロキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリ  
ジン-2-オン 3.70g (9.91mmol)、トリエチルアミン 2.76ml (19.8mmol)、メタ

ンスルホニルクロリド 1.53ml (19.8mmol) と反応した後、実施例 175 と同様に分取高速液体クロマトグラフィーに付し、シス-5-ベンジル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 1.65g(収率 37%)を白色粉末として得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.22-7.39 (5H, m), 7.14 (3H, m), 7.02 (4H, m), 6.94 (2H, d, J=8.7Hz),

5.09 (1H, m), 5.06 (1H, d, J=15.1Hz), 4.01 (1H, m), 3.75 (1H, d, J=15.1Hz),

3.05 (2H, d, J=6.8Hz), 2.87 (3H, s), 2.74 (2H, d, J=6.0Hz)

(6) シス-5-ベンジル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 1.35g (2.99mmol) とチオ酢酸カリウム 683mg (5.98mmol) から、トランス-4-アセチルチオ-5-ベンジル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 327mg (収率 25%)を無色油状物として得た。

元素分析値(%) C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>Oとして

15 計算値 C, 71.76; H, 5.88; N, 3.22

実測値 C, 71.71; H, 6.02; N, 2.97

実施例 182 トランス-5-ベンジル-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 181 で得られたトランス-4-アセチルチオ-5-ベンジル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 185mg (0.429mmol) を実施例 31 と同様に処理して、トランス-5-ベンジル-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 135mg (収率 81%)を無色油状物として得た。

元素分析値(%) C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>Oとして

計算値 C, 73.33; H, 6.00; N, 3.56

25 実測値 C, 73.41; H, 6.16; N, 3.56

実施例 183 トランス-4-アセチルチオ-5-プロピルアミノカルボニルオキシメチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

クロロホルム 20ml にプロピルイソシアネート 122mg (1.43mmol) を溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 0.36ml (1.43mmol) を加え攪拌しながら実施例 20 で得られたシス-5-ヒドロキシメチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 280mg (0.72mmol) を加えた。室温で  
5 晩攪拌後、反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：クロロホルム (3:97) で溶出しシス-4-メタンスルホニルオキシ-5-プロピルアミノカルボニルオキシメチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 320mg (収率 94%) を無色油状物として得た。

得られたシス-メシレート 300mg (0.63mmol) をエタノール 15ml に溶解し、チ  
10 オ酢酸カリウム 360mg (3.15mmol) を加えて 90℃ で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物に酢酸エチル、水を加え抽出し、酢酸エチル層を水洗、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：n-ヘキサン (30:70) で溶出し、トランス-4-アセチルチオ-5-プロピルアミノカルボニル  
15 オキシメチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 31mg (収率 22%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

d: 7.40-6.90 (9H, m), 5.01 (1H, d, J=15.7Hz), 4.87-4.65 (1H, m), 4.42-4.32 (1H, m)  
4.21-3.95 (3H, m), 3.52-3.45 (1H, m), 3.20-3.08 (2H, m), 3.05 (1H, dd, J=8.9, 17.8Hz)  
2.37 (1H, dd, J=4.0, 22.0Hz), 2.30 (3H, s), 1.60-1.45 (2H, m), 0.92 (3H, t, J=7.5Hz).

20 実施例 184 トランス-4-メルカプト-5-プロピルアミノカルボニルオキシメチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 183 で得られたトランス-4-アセチルチオ-5-プロピルアミノカルボニルオキシメチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン  
57mg (0.13mmol) をメタノール 5ml に溶解し、28% ナトリウムメトキシドメタノール  
25 溶液 24 μl (0.13mmol) を加えた後室温で 30 分攪拌した。反応液を濃縮後、残留物に酢酸エチル、希塩酸を加え抽出し、酢酸エチル層を水洗、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：n-ヘキサン (30:70)

で溶出し、トランス-4-メルカプト-5-プロピルアミノカルボニルオキシメチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 23mg(収率 44%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 5 d: 7.40-6.90 (9H, m), 5.02 (1H, d, J=15.0Hz), 4.87-4.65 (1H, m), 4.30-4.10 (2H, m), 3.99 (1H, d, J=15.0Hz), 3.51-3.35 (2H, m), 3.19-3.08 (2H, m), 3.00 (1H, dd, J=8.3, 16.0Hz), 2.39 (1H, dd, J=5.2, 16.0Hz), 1.87 (1H, d, J=6.9Hz), 1.60-1.43 (2H, m), 0.92 (3H, t, J=7.4Hz)

- 10 実施例 185 トランス-4-アセチルチオ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシメチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

- 実施例 20 で得られたシス-5-ヒドロキシメチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 200mg(0.51mmol)を  
15 クロロホルム 5ml に溶解し、ジヒドロピラン 51mg(0.61mmol)、濃塩酸 1 滴を加えて室温で 3 時間攪拌した。

- 反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出し、クロロホルム層を水洗後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出し、5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシメチル体 210mg(収率 87%)を無色油状物として得た。  
20

- 得られた 5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシメチル体 200mg(0.42mmol)とチオ酢酸カリウム 240mg(2.10mmol)から実施例 183 と同様の方法でトランス-4-アセチルチオ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシメチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン  
25 40mg(収率 21%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- d: 7.40-6.90 (18H, m), 5.09 (1H, d, J=15.2Hz), 4.83 (1H, d, J=15.1Hz),

4. 66-4. 63 (1H, m), 4. 39-4. 35 (1H, m), 4. 19 (1H, d, J=15. 0Hz), 4. 05-  
3. 40 (12H, m), 3. 21-3. 06 (2H, m),

2. 40-2. 39 (2H, m), 2. 30 (3H, s), 2. 29 (3H, s), 1. 80-1. 45 (12H, m).

実施例 186 トランス-4-アセチルチオ-5-エトキシカルボニルメチルア

5 ミノカルボニル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 20 で得られたシス-5-ヒドロキシメチル-4-メタンスルホニルオ  
キシ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 500mg (1. 28mmol) を  
アセトン 20ml に溶解し、氷冷下攪拌中、Jones 試薬を反応液の橙色が安定するま  
で滴下し、さらに氷冷下 2 時間攪拌した。2-プロパノール 1 ml 加えた後、酢酸  
10 エチル、水を加えて抽出した。酢酸エチル層を水洗後、濃縮し、残留物に酢酸エ  
チル、n-ヘキサンを加えて晶出させ 5-カルボン酸体 450mg (収率 87%) を白色粉  
末として得た。

得られたカルボン酸体 300mg (0. 74mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 15ml  
に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド  
15 153mg (0. 80mmol), ヒドロキシベンゾトリアゾール 108mg (0. 80mmol) を加えて室温  
下、15 分攪拌した。この反応液にグリシンエチルエステル塩酸塩 112mg (0. 80mmol)  
、トリエチルアミン 81mg (0. 80mmol) をジメチルホルムアミド 3ml に溶解した溶液  
を室温下滴下した後、3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと希塩酸を加え抽出  
し、酢酸エチル層を水洗後、濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
20 に付し、クロロホルム：メタノール (98:2) で溶出し、5-エトキシカルボニル  
メチルアミノカルボニル体 160mg (収率 44%) を無色油状物として得た。

得られた 5-エトキシカルボニルメチルアミノカルボニル体  
170mg (0. 35mmol), チオ酢酸カリウム 198mg (1. 73mmol) から実施例 183 と同様の  
方法でトランス-4-アセチルチオ-5-エトキシカルボニルメチルアミノカル  
25 ボニル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 41mg (収率 25%) を  
無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

d: 7.40-6.90 (10H, m), 5.17 (1H, d, J=15.1 Hz), 4.26-3.80 (5H, m),  
4.24 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.05 (1H, dd, J=8.1, 18.0 Hz), 2.34 (1H, dd, J=1.5, 18.0 Hz),  
2.33 (3H, s), 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz)

5 実施例 187 トランス-5-アミノカルボニル-4-アセチルチオ-1-(4-  
-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 186 と同様の方法で、カルボン酸体 578mg (1.43mmol) と濃アンモニア  
水からアミド体 220mg (収率 46%) を得た。また得られたアミド体 220mg (0.54mmol)  
とチオ酢酸カリウム 310mg (2.72mmol) からトランス-5-アミノカルボニル-4-  
10 -アセチルチオ-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 28mg (収  
率 14%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

d: 7.40-6.90 (9H, m), 6.73 (1H, brs), 5.66 (1H, brs), 5.19 (1H, d, J=15.3 Hz),  
3.98 (1H, d, J=8.9 Hz), 3.85 (1H, d, J=15.4 Hz), 3.77 (1H, s),  
3.05 (1H, dd, J=9.0, 17.8 Hz), 2.35 (1H, dd, J=1.4, 18.0 Hz), 2.33 (3H, s)

15 実施例 188 トランス-5-アミノカルボニル-4-メルカプト-1-(4-  
-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 187 で得られたトランス-5-アミノカルボニル-4-アセチルチオ  
-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 57mg (0.13mmol) から実  
施例 184 と同様の方法でトランス-5-アミノカルボニル-4-メルカプト-  
20 1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 23mg (収率 44%) を無色油状  
物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

d: 7.40-6.90 (9H, m), 5.84 (1H, brs), 5.68 (1H, brs), 5.14 (1H, d, J=14.8 Hz),  
3.88 (1H, d, J=14.7 Hz), 3.72 (1H, d, J=4.1 Hz), 3.62-3.48 (1H, m),  
25 3.07 (1H, dd, J=8.2, 18.0), 2.39 (1H, dd, J=5.0, 18.0 Hz), 2.04 (1H, d, J=7.2 Hz)

実施例 189 トランス-4-アセチルチオ-5-(2-ヒドロキシエチル)アミ  
ノカルボニル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 186 と同様の方法で、カルボン酸体 700mg (1.73mmol) と 2-アミノエタノールからアミド体 180mg (収率 23%) を得た。また得られたアミド体 160mg (0.36mmol) とチオ酢酸カリウム 163mg (1.43mmol) からトランス-4-アセチルチオ-5-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 52mg (収率 34%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

d: 7.40-6.85 (10H, m), 5.11 (1H, d, J=15.1Hz), 4.00-3.94 (1H, m), 3.86 (1H, d, J=15.4Hz), 3.80-3.70 (3H, m), 3.60-3.30 (2H, m), 3.08 (1H, dd, J=8.0, 18.0Hz), 2.34 (1H, dd, J=2.0, 18.0Hz), 2.32 (3H, s)

10 実施例 190 トランス-5-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 189 で得られたトランス-4-アセチルチオ-5-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 25mg (0.058mmol) から実施例 184 と同様の方法でトランス-5-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル-4-メルカプト-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 5mg (収率 22%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

d: 7.42-6.89 (9H, m), 6.30-6.17 (1H, m), 5.07 (1H, d, J=14.7Hz), 3.91 (1H, d, J=14.7Hz), 3.78-3.30 (6H, m), 3.08 (1H, dd, J=8.0, 18.0Hz), 2.38 (1H, dd, J=5.2, 18.0Hz), 2.03 (1H, d, J=7.0Hz)

20 実施例 191 トランス-4-アセチルチオ-5-(4-ピリジルメチル)アミノカルボニル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 186 と同様の方法で、カルボン酸体 600mg (1.48mmol) と 4-アミノメチルピリジンからアミド体 320mg (収率 44%) を得た。また得られたアミド体 300mg (0.61mmol) とチオ酢酸カリウム 346mg (3.00mmol) からトランス-4-アセチルチオ-5-(4-ピリジルメチル)アミノカルボニル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 98mg (収率 34%) を無色油状物として得た。



<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

d: 8.60-8.57 (2H, m), 7.40-6.90 (12H, m), 5.14 (1H, d, J=15.4Hz),  
4.51 (1H, d, J=6.1Hz), 3.93 (1H, d, J=8.8Hz), 3.89 (1H, d, J=15.3Hz), 3.76 (1H, s),  
3.06 (1H, dd, J=9.1, 18.0Hz), 2.36 (1H, dd, J=1.5, 18.0Hz), 2.34 (3H, s)

- 5 実施例 192 トランス-4-メルカプト-5-(4-ピリジルメチル)アミノカルボニル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 191 で得られた トランス-4-アセチルチオ-5-(4-ピリジルメチル)アミノカルボニル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 50mg (0.11mmol) から実施例 184 と同様の方法で トランス-4-メルカプト-5-  
10 -(4-ピリジルメチル)アミノカルボニル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン 23mg (収率 48%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

d: 8.59-8.50 (2H, m), 7.40-6.90 (11H, m), 6.88-6.65 (1H, m),  
5.04 (1H, d, J=15.0Hz), 4.46 (2H, d, J=6.2Hz), 3.87 (1H, d, J=14.6Hz),  
15 3.75 (1H, d, J=4.3Hz), 3.62-3.45 (1H, m), 3.04 (1H, dd, J=8.2, 18.0Hz),  
2.36 (1H, dd, J=5.4, 18.0Hz), 2.05-1.95 (1H, m)

実施例 193 4-アセチルチオ-1-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジル)メチル]ピロリジン-2-オン

4-アミノメチルピペリジン 2.28g (0.02mol)、ベンズアルデヒド  
20 2.12g (0.02mol) をトルエン 20ml に溶解し、脱水しながら 2 時間加熱還流した。反応液を濃縮後クロロホルム 20ml、トリエチルアミン 2.23g (0.022mol) を加え氷冷下攪拌中、塩化ベンゾイル 2.81g (0.022mol) を滴下した。2 時間攪拌後反応液を濃縮、酢酸 30ml、水 10ml を加え室温で 30 分攪拌した。

反応液を濃縮後ジエチルエーテル、水を加え分液し、水層を水酸化ナトリウム水  
25 溶液で塩基性にした後クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗後濃縮して 1-ベンゾイル-4-アミノメチルピペリジン 2.71g (収率 62.1%) を無色油状物として得た。

得られた1-ベンゾイル-4-アミノメチルピペリジンから実施例123と同様の方法で4-アセチルチオ-1-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジル)メチル]ピロリジン-2-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 5 d: 7.39 (5H, s), 4.81-4.55 (1H, m), 4.13-4.00 (1H, m), 4.00-3.62 (1H, m), 3.89 (1H, dd, J=7.3, 12.0Hz), 3.31 (1H, dd, J=4.5, 12.0Hz), 3.35-3.01 (2H, m), 3.00-2.75 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J=8.8, 18.0Hz), 2.38 (1H, dd, J=5.6, 18.0Hz), 2.35 (3H, s), 2.13-1.80 (1H, m), 1.80-1.50 (2H, m), 1.40-1.15 (2H, m).

- 10 実施例194 トランス-4-アセチルチオ-3-メチル-1-(4-フェノキシベンジル)ピロリジン-2-オン

- 15 実施例15で得られたピロリジン-2-オン体 0.70g (2.0mmol) をアセトニトリル 15ml に溶解し、水 0.5ml を加え 90℃ で 20 分撹拌した。反応液を濃縮後テトラヒドロフラン 15ml、1, 1-ジエトキシトリメチルアミン 0.32g (2.2mmol) を加え、80℃ で 30 分撹拌した。

- 20 反応液を濃縮後、残留物に2-プロパノール 15ml を加え室温で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 0.15g (4.0mmol) を加えた。1 時間撹拌後、反応液を濃縮し残留物に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて抽出した。酢酸エチル層を水洗後、濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：クロロホルム (3:97) で溶出し、アルコール体 0.41g (収率 68.1%) を無色油状物として得た。

- 25 得られたアルコール体 0.36g (1.2mmol) をピリジン 10ml に溶解し、メタンスルホンクロリド 0.28g (2.4mmol) を加えて 50℃ で 2 時間撹拌した。反応液を濃縮後、残留物に 2 N 塩酸を加えて酸性とした後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：n-ヘキサン (60:40) で溶出し、シス-メシレート体 0.12g (収率 26.2%) を無色油状物として得た。

得られたシス-メシレート 38mg (0.1mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 2ml に溶解し、チオ酢酸カリウム 57mg (0.5mmol) を加えて 45℃で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え抽出後、酢酸エチル層を水洗、濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：n-ヘキサン (30:70) で溶出し、トランス-4-アセチルチオ-3-メチル-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン 24mg (収率 68%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

d: 7.40-6.90 (9H, m), 4.49 (1H, d, J=14.7Hz), 4.37 (1H, d, J=14.7Hz),  
4.30-4.20 (1H, m), 3.66 (1H, dd, J=10.7, 6.6Hz), 3.12 (1H, dd, J=10.7, 4.3Hz),  
2.92-2.78 (1H, m), 2.33 (3H, s), 1.20 (3H, d, J=7.3Hz)

実施例 195 トランス-4-メルカプト-3-メチル-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン

実施例 194 で得られたトランス-4-アセチルチオ-3-メチル-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン 20mg (0.056mmol) から実施例 17 と同様にしてトランス-4-メルカプト-3-メチル-1-(4-フェノキシベンジル) ピロリジン-2-オン 17mg (収率 97%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

d: 7.40-6.90 (9H, m), 4.52 (1H, d, J=14.6Hz), 4.37 (1H, d, J=14.7Hz),  
3.71-3.56 (2H, m), 3.19-3.05 (1H, m), 2.80-2.67 (1H, m), 1.44 (1H, d, J=7.9Hz),  
1.26 (3H, d, J=7.3Hz)

実施例 196 S-[5-オキソ-1-(4-フェノキシベンゾイル)-3-ピロリジニル] エタンチオエート

4-ヒドロキシ-2-ピロリドン 3.0g (29.67mmol)、イミダゾール 5050mg (74.18mmol) を DMF 15ml に溶解し、tert-ブチルジメチルクロロシラン 5366mg (35.60mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水で 4 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、n-ヘキサン：酢酸エチル (1:1) から粉末化して得た (収率 89%)

- 、4-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)-2-ピロリジノン  
400mg(1.86mmol)をTHF 4mlに溶解し、0℃で60%水素化ナトリウム  
89mg(2.23mmol)を加え同温で15分間攪拌後、THF 4ml中、4-フェノキシ安息  
香酸 477mg(2.23mmol)、オキザリルクロリド 389  $\mu$ l(4.46mmol)、DMF 5  $\mu$ l(  
5 触媒量)から調製した4-フェノキシベンゾイルクロリド溶液を加え、すぐに室  
温にし、2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、  
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム  
で乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキ  
サン:酢酸エチル(3:1))で精製したのち酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナ  
トリウム水溶液で3回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し  
10 た。減圧下で濃縮後得た(収率 26%)、1-(4-フェノキシベンゾイル)-4-  
([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)-2-ピロリジノン  
100mg(0.244mmol)をTHF 1mlに溶解し、1Mテトラブチルアンモニウムフルオ  
リドのTHF溶液を0℃で244  $\mu$ l(0.24mmol)加え、同温で15分間攪拌した。反  
15 応液を減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン:  
酢酸エチル(1:2))で精製し得た(収率 78%)、4-ヒドロキシ-1-(4-フェ  
ノキシベンゾイル)-2-ピロリジノン 30mg(0.10mmol)、N,N,N',N'-テトラメチ  
ルアゾジカルボキサミド 26.1mg(0.15mmol)、トリブチルホスフィン 38  $\mu$   
l(0.15mmol)をトルエン 0.5mlに溶解し、0℃でチオール酢酸 7.2  $\mu$ l(0.10mmol)  
20 を加え、すぐに室温にし20時間攪拌した。チオール酢酸 7.2  $\mu$ l(0.10mmol)を再  
び加え、さらに24時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し  
、水で2回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下  
で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン:酢酸エチル(1  
:1))で精製し、題記化合物 7mg(収率 19%)を黄色油状物として得た。  
25 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$ : 7.65-6.95(9H, m), 4.33(1H, dd, J=11.9, 6.9Hz), 4.23-4.14(1H, m),  
3.86(1H, dd, J=11.9, 5.0Hz), 3.09(1H, dd, J=18.2, 8.2Hz),

2. 61 (1H, dd, J=18. 1, 5. 8Hz), 2. 38 (3H, s)

実施例 197 S - ( ( 3 R ) - 5 - オキソ - 1 - { 4 - [ ( フェニルスルホニル ) アミノ ] ベンジル } ピロリジニル ) エタンチオエート

- 4 - ニトロベンジルアミン 塩酸塩 4. 8g (25. 44mmol)、(S)-(-)-0-アセチルリンゴ酸無水物 4. 4g (27. 98mmol)、アセトニトリル 40ml の混合物に 0℃ でトリエチルアミン 3547  $\mu$  l (25. 44mmol) の THF 20ml 溶液を滴下した。滴下終了後、すぐに室温にし、1. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、アセチル クロリド 50ml に溶解し、60℃ で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (3：1 ~ 2：3) 溶出画分を濃縮し得た (収率 51%)、(3 S) - 1 - (4 - ニトロベンジル) - 2, 5 - ジオキソピロリジニルアセテート 2. 0g (6. 84mmol) をエタノール 11. 5ml、THF 23ml の混合溶媒に溶解し、-10℃ で水素化ホウ素ナトリウム 259mg (6. 84mmol) を加え、-13 ~ -10℃ で 1 時間攪拌した。再び水素化ホウ素ナトリウム 259mg (6. 84mmol) を加え、さらに -13 ~ -10℃ で 2. 5 時間攪拌し、反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチル、飽和食塩水を加え分配後、水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層をあわせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、トリフルオロ酢酸 15ml に溶解し、トリエチルシラン 1093  $\mu$  l (6. 84mmol) を加え室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、0. 1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、クロロホルム 10ml に溶解し、無水酢酸 1292  $\mu$  l (13. 67mol)、ピリジン 1107  $\mu$  l (13. 67mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、1N 塩酸で 2 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (33：67) 溶出画分を濃縮し (3 行程、収率 48%) 得た、(3 S) - 1 - (4 - ニトロベンジ

- ル) -5-オキソピロリジニル アセテート 200mg (0.72mmol) を 10% パラジウム  
付き炭素 258mg 存在下、ぎ酸 1ml および 1N 塩酸の酢酸エチル溶液 2ml の混合溶媒  
中、水素雰囲気下で 1 時間激しく攪拌し、反応液をセライトにて濾過、減圧下で  
濃縮後、酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗  
5 浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。4N 塩酸の酢酸エチル溶液 0.5ml を加  
え、減圧下で濃縮して得た (収率 82%)、(3S) - 1 - (4-アミノベンジル)  
- 5-オキソピロリジニル アセテート 塩酸塩 167mg (0.59mmol)、ベンゼンス  
ルホニル クロリド 82  $\mu$  l (0.64mmol) をクロロホルム 2ml に溶解し、0℃でトリ  
エチルアミン 172  $\mu$  l (1.23mmol) を滴下した。滴下終了後、0℃で 30 分間攪拌し  
10 た。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、0.1N 塩酸、飽和食塩水で洗  
浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮し分取薄層クロマトグ  
ラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル (1:2)) で精製し得た (収率 71%)  
、(3S) - 5-オキソ-1 - {4 - [(フェニルスルホニル) アミノ] ベンジ  
ル} ピロリジニル アセテート 130mg (0.37mmol) を、エタノール 1ml にアセチル  
15 クロリド 519  $\mu$  l (7.3mmol) を滴下して調製した溶液に溶解し、50℃で 1.5 時間攪  
拌した。反応液を減圧下で濃縮後得た (収率 92%) N - (4 - { [(4S) - 4 -  
ヒドロキシ-2-オキソピロリジニル] メチル} フェニル) ベンゼンスホンアミ  
ド 116mg (0.335mmol)、メタンスルホニル クロリド 44  $\mu$  l (0.57mmol) をアセトニ  
トリル 1ml に溶解し、0℃でトリエチルアミン 79.4  $\mu$  l (1.07mmol) のアセトニト  
20 リル 1ml 溶液を滴下した。滴下終了後、0℃で 10 分間攪拌後、再度メタンスルホ  
ニル クロリド 44  $\mu$  l (0.57mmol) およびトリエチルアミン 79.4  $\mu$  l (1.07mmol)  
のアセトニトリル 0.5ml 溶液を滴下した。滴下終了後、0℃でさらに 10 分間攪拌  
し、反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄した  
後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮し、分取薄層クロマトグラフ  
25 ィー (展開溶媒: クロロホルム: メタノール (10:1)) で精製し得た (収率 9%)、  
(3S) - 5-オキソ-1 - {4 - [(フェニルスルホニル) アミノ] ベンジ  
ル} ピロリジニル メタンスルホネート 13mg (0.03mmol) を DMF 1ml に溶解し、炭

酸セシウム 8mg (0.02mmol)、チオール酢酸 11  $\mu$ l (0.15mmol) の DMF 1ml 溶液を加え、窒素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。再度、炭酸セシウム 10mg (0.03mmol)、チオール酢酸 4  $\mu$ l (0.06mmol) の DMF 1ml 溶液を加え、窒素雰囲気下、室温で 11 日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水で 3 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン: 酢酸エチル (1:2)) で精製し、題記化合物 1.6mg (収率 13%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.88-7.01 (9H, m), 6.74 (1H, m), 4.51-4.06 (2H, m), 4.08-3.99 (1H, m),  
 10 3.82-3.67 (1H, m), 3.23-3.08 (1H, m), 2.90 (1H, dd,  $J=17.4, 8.9\text{Hz}$ ),  
 2.52-2.35 (1H, m), 2.31 (3H, s)

実施例 198 S- { (3R) - 1 - [ 4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ) ベンジル ] - 5-オキソピロリジニル } エタンチオエート

4-フルオロベンズアルデヒド 3.0g (24.17mmol)、3, 4-メチレンジオキシフ  
 15 エノール 3.3g (24.17mmol)、炭酸カリウム 3.3g (24.17mmol) を DMF 20ml 中、120℃で 22 時間攪拌し、反応液に酢酸エチルを加え、水で 4 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン: 酢酸エチル (92:8) 溶出画分を濃縮し得た (収率 25%)、4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ) ベンズア  
 20 ルデヒド 2.9g (11.95mmol)、ヒドロキシルアミン 塩酸塩 1030mg (14.82mmol)、炭酸水素ナトリウム 1486mg (17.57mmol) をエタノール 41ml、水 6ml の混合溶媒中、60℃で 1 時間攪拌し、反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水で 2 回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、酢酸 684  $\mu$ l (11.95mmol)、10%パラジウム付き炭素 258mg 存在下、メタノール 55ml  
 25 中、水素雰囲気下で 2 時間激しく攪拌し、反応液をセライトにて濾過、減圧下で濃縮後、酢酸エチル中で 4N 塩酸の酢酸エチル溶液 3ml を滴下し、減圧下で濃縮後酢酸エチルから粉末化して得た (2 行程、収率 77%)、4 - (1, 3-ベンゾジオキ

- ソール-5-イルオキシ) ベンジルアミン 塩酸塩 2.0g(7.15mmol)、(S)-(-)-0-アセチルリンゴ酸無水物 1244mg(7.87mmol)、アセトニトリル 10ml の混合物に 0℃でトリエチルアミン 996  $\mu$ l(7.15mmol)のTHF 5ml 溶液を滴下した。滴下終了後、すぐに室温にし、2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、アセチルクロリド 20ml に溶解し、60℃で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン:酢酸エチル(3:1)溶出画分を濃縮し得た(収率 92%)、(3S)-1-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)ベンジル]-2,5-ジオキソピロリジニル アセテート 1592mg(4.15mmol)
- 10 をエタノール 7ml、THF 14ml の混合溶媒に溶解し、-14℃で水素化ホウ素ナトリウム 314mg(8.30mmol)を加え、-14~-10℃で 3 時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチル、飽和食塩水を加え分配後、水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層をあわせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、トリフルオロ酢酸 9ml に溶解し、トリエチルシラン 663  $\mu$ l(4.15mmol)
- 15 を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、エタノール 15ml にアセチルクロリド 639  $\mu$ l(83mmol)を滴下して調製した溶液に溶解し、50℃で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン:
- 20 アセトン(55:45)溶出画分を濃縮し(3 行程、収率 34%)得た、(4S)-1-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)ベンジル]-4-ヒドロキシ-2-ピロリジノン 250mg(0.76mmol)、メタンスルホニルクロリド 82  $\mu$ l(1.07mmol)をクロロホルム 2ml に溶解し、0℃でトリエチルアミン 149  $\mu$ l(1.07mmol)のクロロホルム 1ml 溶液を 10 分かけて滴下した。滴下終了後、0℃で 10 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮し得た(定量的)
- 25



- 、(3*S*)-1-[4-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルオキシ)ベン  
 ジル]-5-オキソピロリジニル メタンスルホネート 200mg(0.53mmol)をDM  
 F 1mlに溶解し、炭酸セシウム 22mg(0.37mmol)、チオール酢酸 191  $\mu$ l(2.67mmol)  
 のDMF 1ml 溶液を加え、窒素雰囲気下、室温で48時間攪拌した。反応液に酢酸  
 5 エチルを加え、水で5回、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥  
 した。減圧下で濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン:  
 酢酸エチル(1:1))で精製し、題記化合物 88mg(収率 43%)を茶色油状物として得  
 た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 10  $\delta$ : 7.17-6.47(7H, m), 5.97(2H, s), 4.44(1H, d, J=14.6Hz),  
 4.38(1H, d, J=14.7Hz), 4.09-4.00(1H, m), 3.74(1H, dd, J=10.6, 7.5Hz),  
 3.15(1H, dd, J=10.6, 4.9Hz), 2.91(1H, dd, J=17.4, 9.0Hz),  
 2.41(1H, dd, J=17.4, 6.0Hz), 2.31(3H, s)

- 実施例 199 (R)-4-アセチルチオ-1-[4-(4'-プロモフェノキ  
 15 シ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

- 実施例 125と同様の方法により、4-フルオロベンズアルデヒドと4-プロ  
 モフェノールから調製した4-(4'-プロモフェノキシ)ベンジルアミンと(  
 S)-O-アセチルりんご酸無水物より、(R)-4-アセチルチオ-1-[4-  
 -(4'-プロモフェノキシ)ベンジル]ピロリジン-2-オンを淡橙色粉末と  
 20 して得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- $\delta$ : 7.44(2H, d, J=9.0Hz), 7.20(2H, d, J=8.7Hz), 6.96(2H, d, J=8.7Hz),  
 6.89(2H, d, J=9.0Hz), 4.43(2H, s), 4.14-3.98(1H, m),  
 3.76(1H, dd, J=10.6, 7.5Hz), 3.17(1H, dd, J=10.6, 5.0Hz),  
 25 2.92(1H, dd, J=17.4, 8.9Hz), 2.43(1H, dd, J=17.4, 6.0Hz), 2.32(3H, s)

- 実施例 200 (R)-4-メルカプト-1-[4-(4'-プロモフェノキシ  
 )ベンジル]ピロリジン-2-オン

実施例 126 と同様の方法により、実施例 199 で得られた (R) - 4 - アセチルチオ - 1 - [4 - (4' - ブロモフェノキシ) ベンジル] ピロリジン - 2 - オン 200mg (0.48mmol) から、(R) - 4 - メルカプト - 1 - [4 - (4' - ブロモフェノキシ) ベンジル] ピロリジン - 2 - オン 180mg (収率 77%) を淡桃色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.44 (2H, d, J=9.0Hz), 7.23 (2H, d, J=8.7Hz), 6.96 (6H, d, J=8.7Hz),  
6.88 (2H, d, J=9.0Hz), 4.49 (1H, d, J=14.9Hz), 4.37 (1H, d, J=14.9Hz),  
3.66 (1H, dd, J=9.8, 7.2Hz), 3.55-3.46 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J=9.8, 4.8Hz),  
2.93 (1H, dd, J=17.2, 8.0Hz), 2.43 (1H, dd, J=17.2, 6.1Hz), 1.87 (1H, d, J=6.7Hz)

実施例 201 4 - アセチルチオ - 1 - (2 - ジベンゾフランメチル) ピロリジン - 2 - オン

(1) ジベンゾフラン 10.0g (60mmol) をクロロホルム 300ml に溶解し氷冷下で攪拌した。四塩化チタン 9.8ml (89mmol) を 30 分かけて滴下し、さらに氷冷下で 1.5 時間攪拌した。この溶液に、ジクロロメチルメチルエーテル 8.1ml (89mmol) を 30 分かけて滴下し、さらに氷冷下で 2.5 時間攪拌した。反応液に、ゆっくりと氷を加え、室温に戻しながら、1 時間攪拌した。減圧下で濃縮後、酢酸エチルで 2 回抽出した後、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル (95:5) で溶出し、2 - ジベンゾフランカルボキサルデヒド 3.50g (収率 30%) を橙色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 10.14 (1H, s), 8.51 (1H, d, J=1.4Hz), 8.03 (1H, d, J=8.5Hz),  
8.03 (1H, dd, J=8.2, 1.0Hz), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.63 (1H, d, J=8.2Hz),  
7.54 (1H, ddd, J=7.2, 7.2, 1.4Hz), 7.42 (1H, ddd, J=7.4, 7.4, 1.0Hz)

(2) 以下、実施例 30 と同様の方法により、2 - クロロメチルジベンゾフラン 1.22g (5.6mmol) と 4 - トリメチルシリルオキシピロリジン - 2 - オン

1. 16g(6.7mmol)から4-アセチルチオ-1-(2-ジベンゾフランメチル)ピロリジン-2-オン 537mg(収率 29%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.95(1H, d, J=7.4Hz), 7.84(1H, d, J=1.4Hz), 7.57(1H, d, J=8.2Hz),

5 7.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.47(1H, ddd, J=7.4, 7.4, 1.4Hz), 7.35(2H, m),

4.67(1H, d, J=14.6Hz), 4.56(1H, d, J=14.6Hz), 4.06(1H, m),

3.78(1H, dd, J=10.7, 7.5Hz), 3.19(1H, dd, J=10.7, 4.8Hz),

2.95(1H, dd, J=17.5, 9.0Hz), 2.46(1H, dd, J=17.5, 5.9Hz), 2.28(3H, s)

実施例 202 4-メルカプト-1-(2-ジベンゾフランメチル)ピロリジン-  
10 2-オン

実施例 31と同様の方法により、実施例 201で得られた4-アセチルチオ-1-(2-ジベンゾフランメチル)ピロリジン-2-オン 282mg(0.80mmol)から、4-メルカプト-1-(2-ジベンゾフランメチル)ピロリジン-2-オン 207mg(収率 87%)を無色油状物として得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.95(1H, d, J=7.4Hz), 7.85(1H, d, J=1.4Hz), 7.57(1H, d, J=8.2Hz),

7.53(1H, d, J=8.5Hz), 7.47(1H, ddd, J=7.4, 7.3, 1.4Hz), 7.35(2H, m),

4.66(1H, d, J=14.6Hz), 4.59(1H, d, J=14.6Hz), 3.68(1H, dd, J=10.2, 7.2Hz),

3.54(1H, m), 3.19(1H, dd, J=10.2, 5.1Hz), 2.95(1H, dd, J=17.1, 8.2Hz),

20 2.45(1H, dd, J=17.1, 6.1Hz), 1.85(1H, d, J=6.8Hz)

実施例 203 4-アセチルチオ-1-[4-(N-フェニル-N-p-トルエン  
スルホニル)アミノベンジル]ピロリジン-2-オン

(1) アセトアニリド 20.0g(148mmol)と4-ブロモベンゾニトリル  
13.9g(76.5mmol)を窒素雰囲気下 120℃で溶解、さらに酸化銅(I) 23.0g(161mmol)

25 、炭酸カリウム 18.0g(130mmol)を加え窒素雰囲気下 200℃で18時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加えた後、濾過、酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後シリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(80:20)溶出画分を減圧下で濃縮、ヘキサ  
ン-酢酸エチルから結晶化して4-シアノ-N-フェニルアニリン 5.51g(収率  
37%)を淡黄色針状晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 5     δ: 7.48(2H, d, J=8.7Hz), 7.36(2H, m), 7.17(2H, m), 7.12(1H, m),  
6.97(2H, d, J=8.7Hz), 6.07(1H, s)

- (2) 4-シアノ-N-フェニルアニリン 1.00g(5.15mmol)をトルエン 40ml に  
溶解後、60%水素化ナトリウム 618mg(15.5mmol)、p-トルエンスルホニル  
クロリド 2.95g(15.5mmol)を加え、100℃で3日間加熱攪拌した。反応液に水を加え  
10     た後、酢酸エチルで2回抽出、酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫  
酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー  
に付し、ヘキサン：酢酸エチル(80:20)で溶出し、原料の4-シアノ-N-フェニ  
ルアニリン 510mgを回収した後、目的物の4-シアノ-N-フェニル-N-p-  
トルエンスルホニルアニリンを得た。回収した原料は同様の反応を行い、4-シ  
15     アノ-N-フェニル-N-p-トルエンスルホニルアニリンを合わせて 1.47g(  
収率 82%)淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ: 7.61(2H, d, J=8.3Hz), 7.56(2H, d, J=8.7Hz), 7.38(3H, m),  
7.34(2H, d, J=8.7Hz), 7.30(2H, d, J=8.3Hz), 7.21(2H, m), 2.44(3H, s)
- 20     (3) 4-シアノ-N-フェニル-N-p-トルエンスルホニルアニリン  
1.26g(3.62mmol)をアルゴン雰囲気下トルエン 36.2ml、ジクロロメタン 7.24ml の  
混合液に溶解後、-78℃に冷却、1M水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶  
液 5.43ml(5.43mmol)を加えた。-78℃で0.5時間攪拌後、室温でさらに2時間  
攪拌した。反応液にメタノール 7.24ml、2N塩酸水 7.24mlを加えた後、酢酸エ  
25     チルで2回抽出、酢酸エチル層は水で2回、飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸  
ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに  
付し、ヘキサン：酢酸エチル(80:20-70:30)溶出画分を減圧下で濃縮して4-ホル

ミル-N-フェニル-N-p-トルエンスルホニルアニリン 1.04g(収率 82%)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 9.94(1H, s), 7.79(2H, d, J=8.3Hz), 7.62(2H, d, J=8.3Hz),

5 7.40(2H, d, J=8.3Hz), 7.36(3H, m), 7.29(2H, d, J=8.3Hz), 7.25(2H, m), 2.44(3H, s)

(4) 4-ホルミル-N-フェニル-N-p-トルエンスルホニルアニリン

1.00g(2.85mmol)をメタノール 200ml に溶解後、水素化ほう素ナトリウム 108mg(2.85mmol)を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後酢

酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減  
10 圧下で濃縮し4-ヒドロキシメチル-N-フェニル-N-p-トルエンスルホニルアニリン 1.05g(収率定量的)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.58(2H, d, J=8.3Hz), 7.20-7.35(11H, m), 4.67(2H, d, J=5.8Hz), 2.43(3H, s),

1.69(1H, t, J=5.8Hz)

15 (5) 4-ヒドロキシメチル-N-フェニル-N-p-トルエンスルホニルアニリン 1.05g(2.85mmol)、ピリジン 231 μl(2.85mmol)、チオニルクロリド 229 μl(3.14mmol)を実施例159と同様に処理して、4-クロロメチル-N-フェニル-N-p-トルエンスルホニルアニリン 1.05g(収率定量的)を無色油状物として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.59(2H, d, J=8.3Hz), 7.21-7.36(11H, m), 4.54(2H, s), 2.44(3H, s)

(6) 実施例30と同様に、4-クロロメチル-N-フェニル-N-p-トルエンスルホニルアニリン 1.05g(2.82mmol)、4-トリメチルシリルオキシピロリジン-2-オン 494mg(2.85mmol)、粉末化した水酸化カリウム 160mg(2.85mmol)  
25 から、4-ヒドロキシ-1-[4-(N-フェニル-N-p-トルエンスルホニルアミノ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 439mg(収率 35%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.57(2H, d, J=8.3Hz), 7.15-7.35(11H, m), 4.50(1H, m), 4.48(1H, d, J=15.1Hz),  
4.40(1H, d, J=15.1Hz), 3.51(1H, dd, J=10.9, 5.5Hz), 3.19(1H, dd, J=10.9, 1.9Hz),  
2.73(1H, dd, J=17.3, 6.4Hz), 2.44(3H, s), 2.42(1H, dd, J=17.3, 2.3Hz)

- 5 (7) 4-ヒドロキシ-1-[4-(N-フェニル-N-p-トルエンシルホニルアミノ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 390mg(0.893mmol)、トリエチルアミン 374 μl(2.68mmol)、メタンスルホニルクロリド 208 μl(2.68mmol)から4-メタンスルホニルオキシ-1-[4-(N-フェニル-N-p-トルエンシルホニルアミノ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 419mg(収率 91%)を無色油状物として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.57(2H, d, J=8.3Hz), 7.15-7.35(11H, m), 5.28(1H, m), 4.48(1H, d, J=15.6Hz),  
4.42(1H, d, J=15.6Hz), 3.65(1H, dd, J=12.1, 5.5Hz), 3.50(1H, dd, J=12.1, 1.9Hz), 2.98(3H, s),  
2.86(1H, dd, J=17.9, 6.8Hz), 2.70(1H, dd, J=17.9, 2.3Hz),  
2.44(3H, s)

- 15 (8) 4-メタンスルホニルオキシ-1-[4-(N-フェニル-N-p-トルエンシルホニルアミノ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 350mg(0.680mmol)とチオ酢酸カリウム 155mg(1.36mmol)から4-アセチルチオ-1-[4-(N-フェニル-N-p-トルエンシルホニルアミノ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 268mg(収率 80%)を無色油状物として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.57(2H, d, J=8.3Hz), 7.20-7.36(9H, m), 7.16(2H, d, J=8.3Hz),  
4.45(1H, d, J=15.1Hz), 4.39(1H, d, J=15.1Hz), 4.05(1H, m),  
3.74(1H, dd, J=10.6, 7.7Hz), 3.16(1H, dd, J=10.6, 4.9Hz),  
2.90(1H, dd, J=17.5, 8.9Hz), 2.44(3H, s), 2.40(1H, m), 2.31(3H, s)

- 25 実施例 204 4-メルカプト-1-[4-(N-フェニル-N-p-トルエンシルホニルアミノ)ベンジル]ピロリジン-2-オン

実施例 203 で得られた 4-アセチルチオ-1-[4-(N-フェニル-N-p

ートルエンスルホニルアミノ)ベンジル]ピロリジン-2-オン  
120mg(0.243mmol)と塩化アセチル 345  $\mu$ l(4.85mmol)から、実施例126と同様  
の方法で4-メルカプト-1-[4-(N-フェニル-N-p-ートルエンスルホニ  
ルアミノ)ベンジル]ピロリジン-2-オン 65.3mg(収率 59%)を白色粉末として得  
た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.57(2H, d, J=8.3Hz), 7.15-7.36(11H, m), 4.45(1H, d, J=15.5Hz),  
4.40(1H, d, J=15.5Hz), 3.64(1H, dd, J=10.2, 7.4Hz), 3.54(1H, m),  
3.16(1H, dd, J=10.2, 4.9Hz), 2.90(1H, dd, J=17.3, 8.1Hz), 2.44(3H, s),  
2.40(1H, dd, J=17.3, 6.0Hz), 1.86(1H, d, J=6.4Hz)

#### 試験例1 組換え型ヒトMMP-13酵素の生産

Freije, J.M. らの論文 (Journal of Biological Chemistry, 269: 16766-16773, 1994)に記載の配列を基に自体公知のPCR法でヒトMMP-13cDNA取得した。

得られたヒトMMP-13cDNAを組み込んだpBlueBac4 (Invitrogen社)と  
BaculovirusベクターBac-N-Blue (Invitrogen社)をSf9細胞にco-transfection  
し、MMP-13発現組換えウイルスを取得した。

得られた組換えウイルスをHigh-Five細胞 (Invitrogen社)に感染させ、3日目の培養上清を酵素液とした。

#### 試験例2 MMP-13阻害活性の測定法

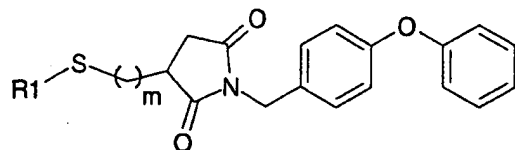
組換え型ヒトMMP-13、200 mM塩化ナトリウム、20 mM塩化カルシウム、0.1  
% Brij35、1 mM 2-メルカプトエタノール、200 mMトリス-塩酸緩衝液 (pH7.5)  
)及び種々の濃度の検体を含む75  $\mu$ lに40  $\mu$ MのMOAc-Pro-Leu-Gly-Leu-  
A<sub>2</sub>pr(DNP)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (株式会社ペプチド研究所製)を25  $\mu$ l加えて反応を開始  
し、37℃で2時間保温した後、500 mMの酢酸ナトリウム-塩酸緩衝液 (pH3.0)を  
100  $\mu$ l加え反応を停止させた。

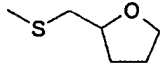
遊離したMOAc-Pro-Leu-Glyの量を蛍光光度計 (MTP-32/F2: コロナ電気株式会  
社製)を用いて励起波長330 nm、蛍光波長405 nmで測定した。なお、検体を加え

ないで同様に反応させたものの蛍光測定値を100%とし、50%阻害に必要な各検体の濃度を $IC_{50}$ 値として示した。

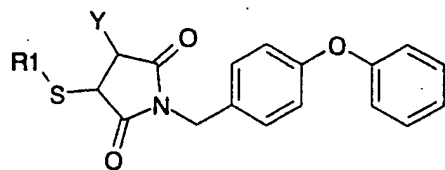
以下に実施例化合物の構造式と $IC_{50}$ 値を記載する。

[表1]



実施例	m	R1	$IC_{50}(\mu M)$
1	0	H	0.005
2	0	$C_2H_5$	>10
3	0	$C_2H_4CO_2Et$	>10
4	0	$CH_2Ph$	>10
5	0	$COCH_3$	0.03
6	0	$COPh$	0.002
10	1	$COCH_3$	0.4
11	0		0.1

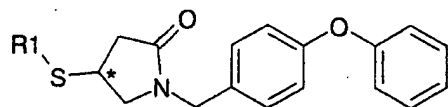
[表2]



実施例	R1	Y	$IC_{50}(\mu M)$
7	$COCH_3$	$CH_3$	0.05
8	H	$CH_3$	0.02
9	$C_2H_4CO_2Et$	OH	1

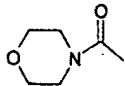


[表 3]

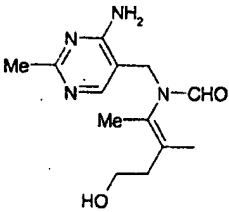
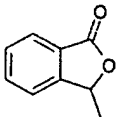


実施例	R1	*	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
5	15	COCH <sub>3</sub>	0.01
	16	COPh	0.002
	17	H	0.005
	18	CH <sub>2</sub> OCOBU <sup>t</sup>	0.03
	21	COCH <sub>3</sub> (S)	4
10	22	H (S)	0.3
	24	COCH <sub>3</sub> (R)	0.009
	25	H (R)	0.003
15	49	H <sub>2</sub> NCO-	0.00065
	50	MeNHCO-	0.003
	51	EtNHCO-	0.001
	52	n-PrNHCO-	0.002
	53	PhNHCO-	0.001
	54	PhCH <sub>2</sub> NHCO-	0.0015
20	55	MeCONHCO-	0.0013
	56	PhCONHCO-	0.0014
	57	EtOOCNHCO-	0.00081
	58	EtOOCCH <sub>2</sub> NHCO-	0.0007
	59	HOOCCH <sub>2</sub> NHCO-	0.002
25	60	EtOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCO-	0.0009

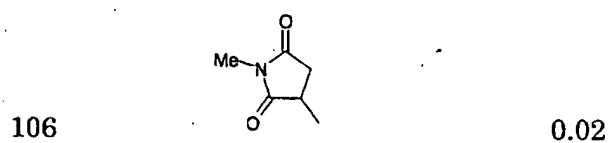
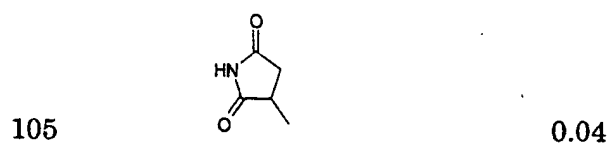
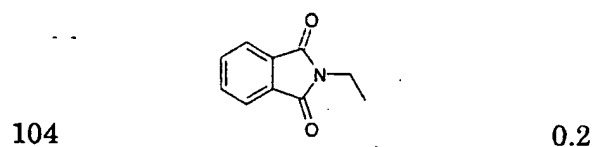
236

	61	HOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCO-	0.0018
	62	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCO-	3
	63		2
5	64	EtCO-	0.0032
	65	n-PrCO-	0.0013
	66	n-BuCO-	0.001
	67	iso-PrCO-	0.011
	68	PhCH <sub>2</sub> CO-	0.002
10	69	4-Cl-PhCH <sub>2</sub> CO-	0.02
	70	Ph <sub>2</sub> CHCO-	0.002
	71	EtOOCCH <sub>2</sub> CO-	0.00089
	72	tert-BuOOCCH <sub>2</sub> CO-	0.0024
	73	HOOCCH <sub>2</sub> CO-	0.011
15	74	EtOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	0.0054
	75	HOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	0.008
	76	MeNHCS-	0.0012
	77	EtNHCS-	0.0016
	78	MeOOCs-	>10
20	79	EtS-	0.1
	80	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> S-	1.0
	81	tert-BuS-	1
	82	EtOOCCH <sub>2</sub> S-	0.05
	83	HOOCCH <sub>2</sub> S-	0.4
25	84	EtOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-	0.032
	85	HOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S-	0.46

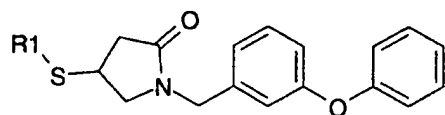
237

	86	2-(HOOC)-PhS-	0.5
	87	2-(O <sub>2</sub> N)-PhS-	0.6
	88		0.67
5	89	Me-	0.7
	90	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	5
	91	HOOCCH <sub>2</sub> -	1
	92	EtOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2
	93	HOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	6
10	94	4-Br-PhCH <sub>2</sub> -	0.3
	95	4-(MeOOC)-PhCH <sub>2</sub> -	0.4
	96	4-(HOOC)-PhCH <sub>2</sub> -	0.7
	97	PhSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2
	98	MeOCH <sub>2</sub> -	0.2
15	99		0.007
	100	MeCONHCH <sub>2</sub> -	2
	101	tert-BuCONHCH <sub>2</sub> -	3
	102	PhCONHCH <sub>2</sub> -	0.1
20	103	EtOOCNHCH <sub>2</sub> -	0.3

238

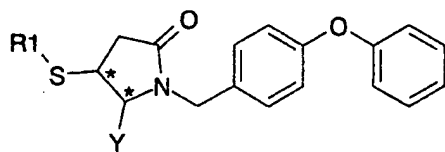


[表 4]



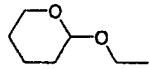
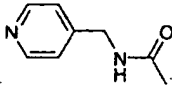
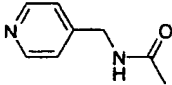
実施例	R1	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
10 40	COCH <sub>3</sub>	1
41	H	0.2

[表 5]



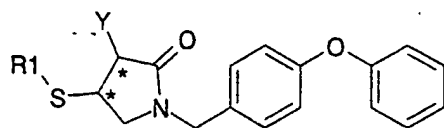
実施例	相对配位	R1	Y	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
15 20		COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	0.01
38		COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> Ph	0.005

239

	39		H	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	0.009
	175	cis	Ac	Me	0.1
	175	cis	H	Me	0.05
	177	trans	Ac	Me	0.002
5	178	trans	H	Me	0.005
	179	trans	Ac	iso-Bu	0.009
	180	trans	H	iso-Bu	0.02
	181	trans	Ac	$\text{PhCH}_2$	0.008
	182	trans	H	$\text{PhCH}_2$	0.02
10	183	trans	Ac	$\text{n-PrNHCOOCH}_2$	0.012
	184	trans	H	$\text{n-PrNHCOOCH}_2$	0.0023
	185	trans	Ac		0.006
	186	trans	Ac	$\text{EtOOCCH}_2\text{NHCO}$	0.05
15	187	trans	Ac	$\text{H}_2\text{NCO}$	0.36
	188	trans	H	$\text{H}_2\text{NCO}$	0.013
	189	trans	Ac	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$	0.089
	190	trans	H	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$	0.025
	191	trans	Ac		0.12
20	192	trans	H		0.019

[表 6]

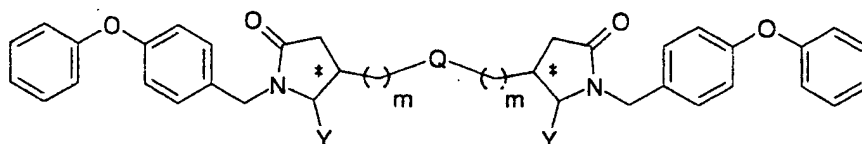
240



実施例	相対配位	R1	Y	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
194	trans	Ac	Me-	0.03
195	trans	H	Me-	0.006

5

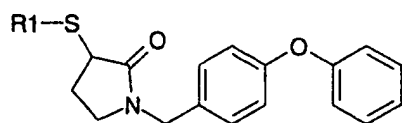
[表 7]



実施例	m	Q	*	Y	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
12	0	S-S		=O	0.009
13	1	S-S		=O	>10
14	0	S		=O	0.1
19	0	S-S		H	0.2
23	0	S-S	(S,S)	H	>10
26	0	S-S	(R,R)	H	0.07

15

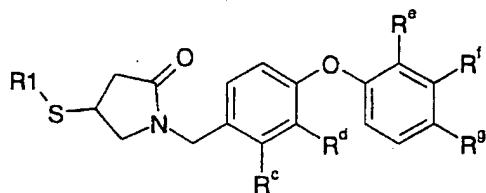
[表 8]



実施例	R1	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
27	COCH <sub>3</sub>	>10
28	COPh	1
29	H	2

20

[表 9]



	実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>c</sup>	R <sup>d</sup>	R <sup>e</sup>	R <sup>f</sup>	R <sup>g</sup>	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
5	30	Ac	H	H	H	H	F	0.01
	31	H	H	H	H	H	F	0.003
	32	Ac	H	H	H	H	Cl	0.008
	33	H	H	H	H	H	Cl	0.005
	34	Ac	H	H	H	H	Br	0.01
10	35	H	H	H	H	H	Br	0.006
	36	Ac	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	0.05
	37	H	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	0.005
	112	Ac	H	H	F	H	H	0.02
	113	H	H	H	F	H	H	0.004
15	114	Ac	H	H	H	F	H	0.01
	115	H	H	H	H	F	H	0.004
	116	Ac	H	H	H	H	F	7
	117	Ac	H	H	H	H	F	0.007
	118	H	H	H	H	H	F	0.002
20	119	Ac	H	H	F	H	F	0.01
	120	H	H	H	F	H	F	0.007
	121	Ac	H	H	H	F	F	0.02
	122	H	H	H	H	F	F	0.02
	123	Ac	H	H	H	H	Me	0.0089

242

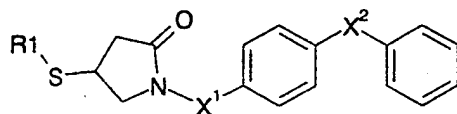
	124	Ac	H	H	H	H	Et	0.0070
	125	Ac	H	H	H	H	Cl	0.0061
	126	H	H	H	H	H	Cl	0.0017
	127	Ac	H	H	H	H	Me	0.01
5	128	H	H	H	H	H	Me	0.007
	129	Ac	H	H	H	H	CF <sub>3</sub>	0.03
	130	H	H	H	H	H	CF <sub>3</sub>	0.01
	131	Ac	H	H	H	H	COOEt	0.02
	132	H	H	H	H	H	COOEt	0.0033
10	133	Ac	H	H	H	H	COOH	>10
	134	Ac	H	H	H	H	CONH <sub>2</sub>	0.029
	135	H	H	H	H	H	CONH <sub>2</sub>	0.0092
	136	Ac	H	H	H	H	OH	0.009
	137	H	H	H	H	H	OH	0.003
15	138	Ac	H	H	H	H	OEt	0.02
	139	H	H	H	H	H	OEt	0.006
	140	Ac	H	H	H	H	OCF <sub>3</sub>	0.02
	141	H	H	H	H	H	OCF <sub>3</sub>	0.01
	142	Ac	H	H	H	H	NO <sub>2</sub>	0.053
20	143	H	H	H	H	H	NO <sub>2</sub>	0.011
	144	Ac	H	H	H	H	NHCOMe	0.0027
	145	H	H	H	H	H	NHCOMe	0.0013
	146	Ac	H	H	H	H	NHSO <sub>2</sub> Me	0.025
	147	H	H	H	H	H	NHSO <sub>2</sub> Me	0.0012
25	148	Ac	H	H	H	H	NHCONHEt	0.025
	149	H	H	H	H	H	NHCONHEt	0.0035
	150	Ac	NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	5.5



243

	151	Ac	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	>10
	152	Ac	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	H	H	>10
	153	H	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	H	H	4
	199	Ac	H	H	H	H	Br	0.006
5	200	H	H	H	H	H	Br	0.002

[表 10]

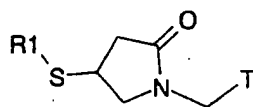


	実施例	R1	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)
10	154	Ac	CH <sub>2</sub>	S	0.02
	155	H	CH <sub>2</sub>	S	0.007
	159	Ac	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	0.5
	160	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	0.09
	161	Ac	CH <sub>2</sub>	CO	0.2
15	162	H	CH <sub>2</sub>	CO	0.02
	163	Ac	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub>	0.5
	164	H	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub>	0.08
	165	Ac	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> O	1
	166	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> O	0.1
20	167	Ac	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0.4
	168	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0.07
	169	Ac	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	7
	170	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O	0.5
	171	Ac	CH <sub>2</sub>	SO	>10
25	172	H	CH <sub>2</sub>	SO	>10

244

173	Ac	CH <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub>	>10
174	H	CH <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub>	0.51
196	Ac	CO	O	>10

5 [表 1 1]

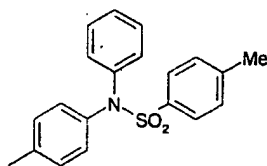


実施例	R1	T	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
156	Ac		0.7
157	Ac		0.006
10 158	H		0.004
193	Ac		>10
198	Ac		0.012
201	Ac		0.3
202	H		0.1

245

203

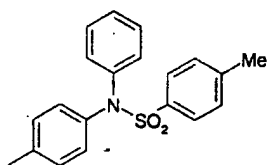
Ac



&gt;10

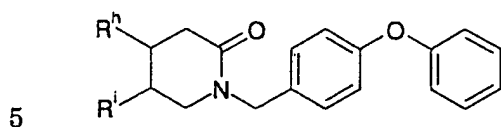
204

H



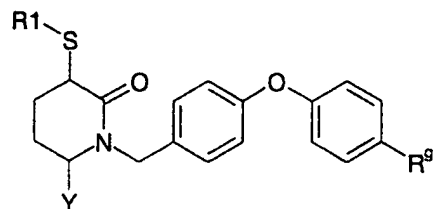
3.9

[表 1 2]



実施例	R <sup>h</sup>	R <sup>i</sup>	IC <sub>50</sub> (μ M)
108	H	AcS	0.3
109	H	HS	0.06
110	AcS	H	0.25
10 111	HS	H	0.017

[表 1 3]



実施例	R1	Y	R <sup>g</sup>	IC <sub>50</sub> (μ M)
42	COCH <sub>3</sub>	=O	H	0.07
43	COCH <sub>3</sub>	=O	Br	0.02

246

	44	COPh	=O	H	0.01
	45	H	=O	H	0.04
	46	COCH <sub>3</sub>	H	H	>10
	47	COPh	H	H	4
5	48	H	H	H	5

### 試験例3 軟骨コラーゲン分解抑制活性の測定法

屠殺した牛から鼻軟骨を無菌的に摘出し、5%熱不活化牛胎児血清、ペニシリンG 100単位/ml、ストレプトマイシン100単位/mlを含むダルベッコ改変イーグル培地を用いて37℃、5%炭酸ガス、95%空気の条件下で3日間前培養した。前培養終了後、重さが約10 mgの軟骨小片を作製し、ヒト組替え体インターロイキン-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$  : ゼンザイム社製) 及び試験化合物を加えた100 $\mu$ lの培養液に移した。培養液を1週間ごとに交換しながら合計3週間培養した後、培養液中に遊離したヒドロキシプロリンの総量及び残存軟骨小片中のヒドロキシプロリン量を測定し、コラーゲン分解率を求めた。試験化合物のコラーゲン分解抑制活性は、以下の式により求めた。

$$\text{式： コラーゲン分解抑制活性 (\%)} = 100 \times (Ci - Cs) / (Ci - Cc)$$

(式中、CcはIL-1 $\beta$  及び試験化合物のいずれも含まない時のコラーゲン分解率を示し、CiはIL-1 $\beta$  を加えた時のコラーゲン分解率を示し、CsはIL-1 $\beta$  及び試験化合物の両方に加えた時のコラーゲン分解率を示す。

以下に、実施例化合物のコラーゲン分解抑制活性を示す。

[表14]

軟骨コラーゲン分解抑制活性(化合物 1 $\mu$ M 添加した時の分解抑制活性)

実施例 No.	抑制率(%)
25	24
	91
	25
	88
	39
	39

247

126 70

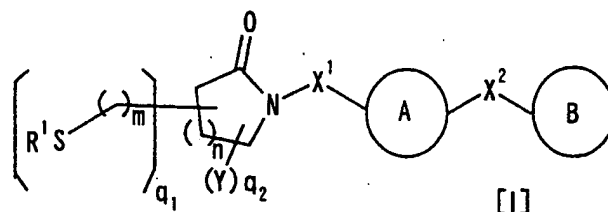
156 84

#### 産業上の利用可能性

- 5 本願化合物(I)またはその塩は、優れたMMP阻害作用、特にMMP-13阻害作用を有するため、変形関節症、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、癌、歯周病、角膜潰瘍、病的骨吸収（ページェット病など）、腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、自己免疫疾患（クローン病、シェーグレン病など）、癌転移、避妊などの安全な予防、治療薬として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 式



- [式中、A環およびB環はそれぞれ同一または異なって置換されていてもよい同素環または複素環を示し、A環およびB環の置換基が互いに結合してA環、B環、X<sup>2</sup>と共に縮合環を形成していてもよく、R<sup>1</sup>はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基、置換されていてもよい複素環基またはSR<sup>2</sup>（R<sup>2</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す）を示し、X<sup>1</sup>は結合手、置換されていてもよい2価のC<sub>1-3</sub>脂肪族炭化水素基または-NR<sup>3</sup>-（R<sup>3</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す）を示し、X<sup>2</sup>は結合手、置換されていてもよい2価のC<sub>1-3</sub>脂肪族炭化水素基、-NR<sup>4</sup>-（R<sup>4</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す）、-O-または-S(O)<sub>p</sub>-（pは0、1または2を示す）を示し、Yはそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、ハロゲン原子、カルボキシル基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、SR<sup>5</sup>（R<sup>5</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す）、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいイミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示し、mはそれぞれ同一または異なって0または1を示し、nは1ないし3の整数を示し、q<sub>1</sub>は1ないし2n+4の整数を示し、q<sub>2</sub>は0ないし2n+3の整数を示し、q<sub>1</sub>とq<sub>2</sub>の和は2n+4を示す。但し、B環が含窒素複素環の場合、X<sup>2</sup>はB環上の窒素原子以外の置換可能な位置に結合する。]

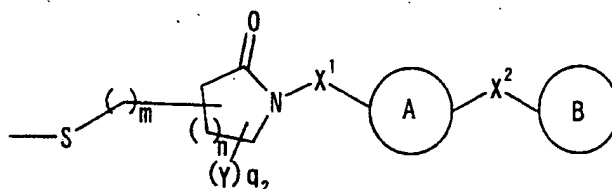
2. A環およびB環がそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環である請求項1

記載の化合物。

3.  $R^1$ がそれぞれ同一または異なって水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、 $-(C=O)-R^6$  ( $R^6$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示す) または  $SR^2$  ( $R^2$ は請求項1記載と同意義を示す) である請求項1記載の化合物。

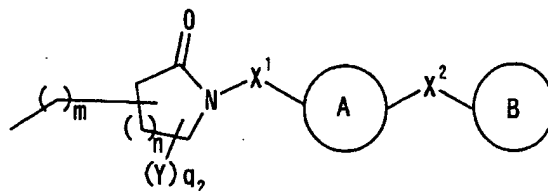
5

4.  $R^1$ がそれぞれ同一または異なって式



(式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す)

10 または式



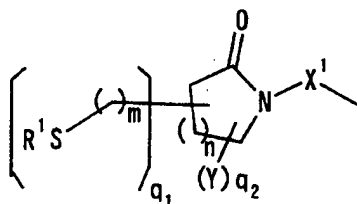
(式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す)

である請求項1記載の化合物。

5.  $X^1$ が置換されていてもよいメチレン基である請求項1記載の化合物。

15 6.  $X^2$ が $-O-$ である請求項1記載の化合物。

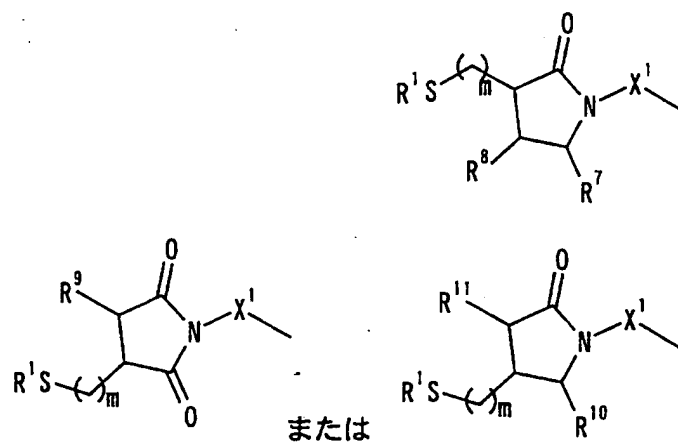
7. 式 [I] 中の式



で表される基が、

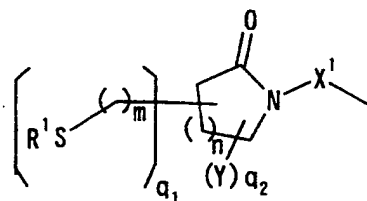






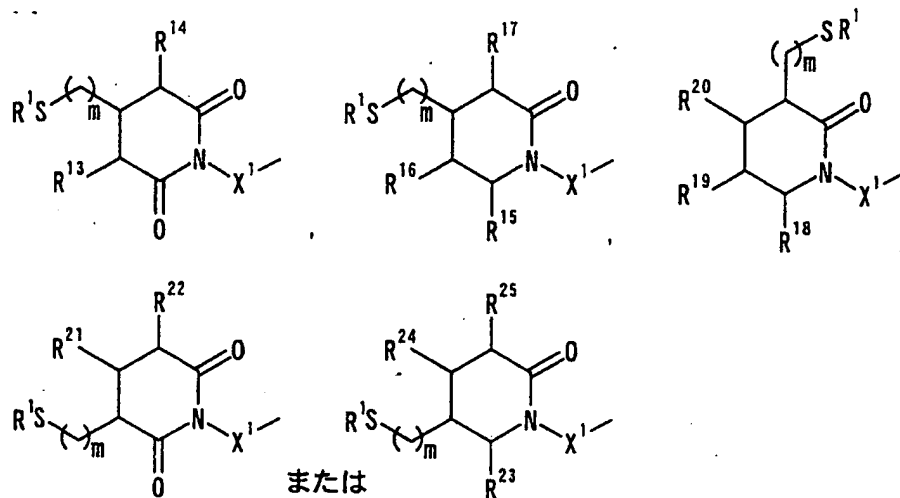
- (R<sup>7</sup>ないしR<sup>11</sup>はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基またはSR<sup>12</sup>(R<sup>12</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す)を示し、その他の各記号は請求項1記載と同意義を示す)で表される基である請求項1記載の化合物。

8. 式 [ I ] 中の式



- 10 で表される基が、

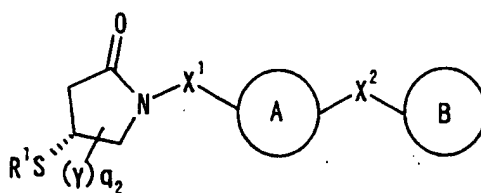
251



- (R<sup>13</sup>ないしR<sup>25</sup>はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基またはSR<sup>12</sup> (R<sup>12</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す) を示し、その他の各記号は請求項1記載と同意義を示す) である請求項1記載の化合物。

9. mが0である請求項1記載の化合物。

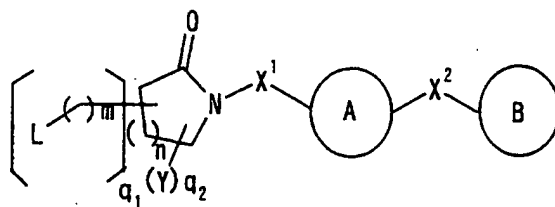
10. 式



- 10 (式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す) で表される請求項1記載の化合物。

11. 式

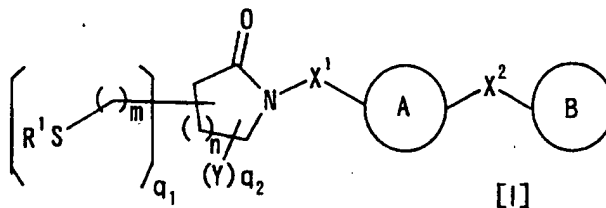
252



(式中、Lは脱離基を示し、その他の各記号は請求項1記載と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩と式

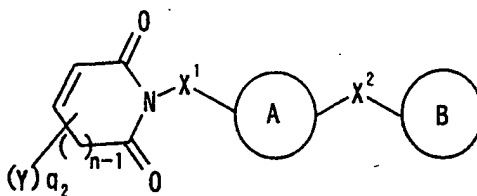
R<sup>1</sup>SH

- 5 (式中、R<sup>1</sup>は請求項1記載と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式

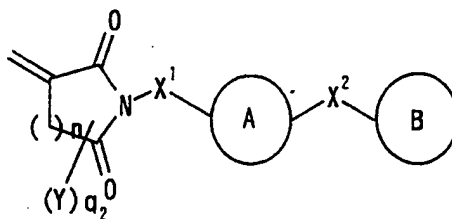


(式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩の製造法。

- 10 12. 式

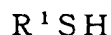


(式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。) で表される化合物もしくはその塩、または式

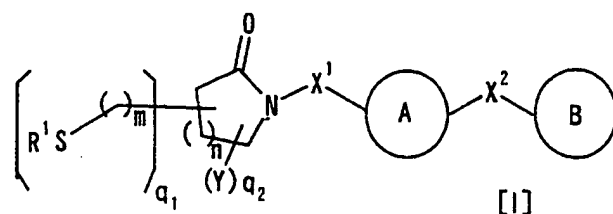


253

(式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す。) で表される化合物もしくはその塩と式

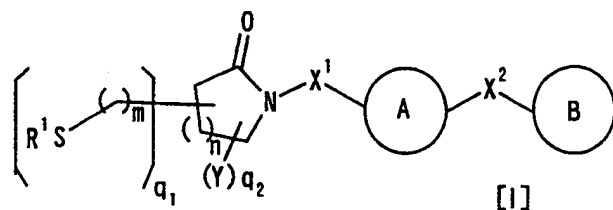


(式中、 $R^1$  は請求項 1 記載と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩  
5 を反応させることを特徴とする式



(式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩の製造法。

### 13. 式



10

[式中、A環およびB環はそれぞれ同一または異なって置換されていてもよい同素環または複素環を示し、A環およびB環の置換基が互いに結合してA環、B環、 $X^2$ と共に縮合環を形成していてもよく、 $R^1$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基、置換されていてもよい複素環基または $SR^2$  ( $R^2$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す)を示し、 $X^1$ は結合手、置換されていてもよい2価の $C_{1-3}$ 脂肪族炭化水素基または $-NR^3-$  ( $R^3$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す)を示し、 $X^2$ は結合手、置換されていてもよい2価の $C_{1-3}$ 脂肪族炭化水素基、 $-NR^4-$  ( $R^4$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す)、 $-O-$ または  
15  $-S(O)_p-$  ( $p$ は0、1または2を示す)を示し、Yはそれぞれ同一または  
20

- は異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、ハロゲン原子、カルボキシル基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、 $SR^5$  ( $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示す)、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいイミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示し、 $m$ はそれぞれ同一または異なって0または1を示し、 $n$ は1ないし3の整数を示し、 $q_1$ は1ないし $2n+4$ の整数を示し、 $q_2$ は0ないし $2n+3$ の整数を示し、 $q_1$ と $q_2$ の和は $2n+4$ を示す。] で表される化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。
- 5
- 10 14. 請求項13記載の化合物またはその塩を含有してなるマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。
- 15 15. 請求項13記載の化合物またはその塩を含有してなる変形性関節症、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、癌、歯周病、または角膜潰瘍の予防・治療剤。
16. 請求項13記載の化合物またはその塩を投与することを特徴とする、変形性関節症、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、癌、歯周病、または角膜潰瘍の予防・治療法。
17. 変形性関節症、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、癌、歯周病、または角膜潰瘍の予防・治療剤製造のための請求項13記載の化合物またはその塩の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05103

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D207/26, C07D207/40, C07D211/88, C07D405/12,  
C07D403/12, C07D401/12, C07D409/12, A61K31/40, A61K31/44,  
A61K31/445, A61K31/505, A61K31/535//C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D207/26, C07D207/40, C07D211/88, C07D405/12,  
C07D403/12, C07D401/12, C07D409/12, A61K31/40, A61K31/44,  
A61K31/445, A61K31/505, A61K31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US, 3855239, A (General Electric Company), 17 December, 1974 (17.12.74), especially, examples 4-7 & US, 3766138, A & DE, 2234149, A & GB, 1392628, A & CA, 982736, A1 & FR, 2146253, A1 & BE, 786120, A1 & NL, 7209825, A & IT, 962887, A	1-4, 7, 9-12 5, 6, 8, 13-15, 17
X A	Lobl, Thomas J. et al., "SV40 large T-antigen nuclear signal analogs: successful nuclear targeting with bovine serum albumin but not low molecular weight fluorescent conjugates", Biopolymers, Vol. 29, No. 1, pages 197-203 (1990)	1, 3, 7, 9-12 2, 4-6, 8, 13-15, 17
A	EP, 574758, A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 28 May, 1993 (28.05.93) & JP, 06-065196, A & AU, 9339816, A & BR, 9302273, A & NO, 9302117, A & FI, 9302692, A	13-15, 17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
14 December, 1999 (14.12.99)

Date of mailing of the international search report  
28 December, 1999 (28.12.99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05103

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
The subject matter of claim 16 relates to a method for prevention or therapy of arthritis deformans and chronic articular rheumatism, which involves a method for treatment of the human body, and does not require an international search report by this International Search Authority.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D207/26, C07D207/40, C07D211/88, C07D405/12, C07D403/12, C07D401/12, C07D409/12, A61K31/40, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/505, A61K31/535//C07M7:00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D207/26, C07D207/40, C07D211/88, C07D405/12, C07D403/12, C07D401/12, C07D409/12, A61K31/40, A61K31/44, A61K31/445, A61K31/505, A61K31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	US, 3855239, A (General Electric Company) 17. 12月. 1974 (17. 12. 74) 特に Example 4 - 7 参照 &US, 3766138, A &DE, 2234149, A &GB, 1392628, A &CA, 982736, A1 &FR, 2146253, A1 &BE, 786120, A1 &NL, 7209825, A &IT, 962887, A	1-4, 7, 9-12 5, 6, 8, 13-15, 17
X A	Lobl, Thomas J. et al., "SV40 large T-antigen nuclear signal analogs: successful nuclear targeting with bovine serum albumin but not low molecular weight fluorescent conjugates", Biopolymers, Vol. 29, No. 1, p. 197-203 (1990)	1, 3, 7, 9-12 2, 4-6, 8, 13- 15, 17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 12. 99

国際調査報告の発送日

28.12.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4 P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 574758, A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 28. 5月. 1993 (28. 05. 93) &JP, 06-065196, A &AU, 9339816, A &BR, 9302273, A &NO, 9302117, A &FI, 9302692, A	13-15, 17

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲16は、変形性関節症、慢性関節リウマチ等の予防・治療法に係るものであり、これは人の身体の治療方法を包含するものであるから、国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。